

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ**

**"ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ  
НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"**

**О.В. Лысенко, С.Н. Занько**

**ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ  
ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ  
ПЕРИОДЕ**

**Витебск**

**Издательство ВГМУ**

**2014**

УДК 618.145:616 – 007.61

ББК 57.122

Л – 88

Рекомендовано к изданию Научно-техническим Советом УО «ВГМУ»  
(протокол №3 от 26.03.13)

**Р е ц е н з е н т ы:**

*Никифоровский Н.К., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, д.м.н., профессор,  
Смоленская государственная медицинская академия*

*Воскресенский С.Л., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, д.м.н., профессор,  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»*

**Лысенко, О.В.**

**Л – 88** Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде:  
монография / О.В. Лысенко, С.Н. Занько. - Витебск: ВГМУ, 2014. - 181 с.

ISBN 978–985–466–482–8

В монографии рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, классификации, гиперпластических процессов эндометрия, диагностики, лечения и профилактики данных патологических состояний.

Монография предназначена для врачей акушеров-гинекологов, аспирантов, клинических ординаторов, студентов медицинских ВУЗов.

УДК 618.145:616 – 007.61

ББК 57.122

ISBN 978–985–466–482–8

© Лысенко О.В., Занько С.Н., 2014  
© УО "Витебский государственный  
медицинский университет" 2014

## Оглавление

Список сокращений.....	4
Введение.....	6
Физиологические изменения в эндометрии, регуляция овариально-менструального цикла.....	6
Патогенез гиперпластических процессов эндометрия .....	28
Клиника и диагностика гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде.....	47
Лечение гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде.....	83
Гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия.....	83
Хирургические методы лечения гиперпластических процессов эндометрия .....	111
Лечение полипов эндометрия в репродуктивном периоде.....	117
Гиперпластические процессы эндометрия у пациенток с метаболическим синдромом .....	120
Гормональный фон при гиперпластических процессах и полипах эндометрия у женщин репродуктивного возраста .....	121
Иммунотерапия гиперпластических процессов и полипов эндометрия .....	122
Оценка секреции провоспалительных цитокинов, sFas-лиганда и диагностической ценности рутинного трансвагинального ультразвукового исследования в 2D режиме при гиперпластических процессах мио- и эндометрия.....	131
Новые возможности и оценка прогностической ценности трехмерной эхографии с опцией энергетического доплера в диагностике гиперпластических процессов эндометрия.....	138
Цветовое доплеровское картирование и измерение объема эндометрия в диагностике гиперпластических процессов эндометрия.....	151
Профилактика рецидивов гиперпластических процессов эндометрия и реабилитация пациенток, перенесших гиперпластический процесс эндометрия.....	13855
Заключение .....	160
Литература .....	161

## **Список сокращений**

**ВМС** – внутриматочные средства  
**ВПИ** – васкуляризационно-поточковый индекс  
**ГнРГ** – гонадотропин-рилизинг гормон  
**ГПЭ** – гиперпластические процессы эндометрия  
**ГСГ** – гистеросальпингография  
**ДА** – дофамин  
**ДИН** – динопрофины  
**ДМК** – дисфункциональное маточное кровотечение  
**ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт  
**ЗГТ** – заместительная гормональная терапия  
**ИВ** – индекс васкуляризации  
**ИЛ** – интерлейкин  
**ИМТ** – индекс массы тела  
**ИП** – индекс потока (кровотока)  
**ИР** – индекс резистентности  
**ИФР** – инсулиноподобный фактор роста  
**ИФРСР** – протеин, связывающий инсулиноподобный фактор роста  
**КОК** – комбинированные оральные контрацептивы  
**КЦ** – кломифена цитрат  
**ЛГ** – лютеинизирующий гормон  
**ЛНГ-ВМС** – левоноргестрел внутриматочная система  
**ЛППВ** – липопротеиды высокой плотности  
**ЛС** – лекарственные средства  
**ЛТГ** – лютеотропный гормон  
**МАС** – максимальная артериальная скорость  
**МПА** – медроксипрогестерона ацетат  
**НА** – норадреналин  
**ОР** – опиатные рецепторы  
**Пг** – простагландин  
**ПМС** – предменструальный синдром  
**ПОМК** – проопиомеланокортин  
**Прл** – пролактин  
**ПЭ** – полип эндометрия  
**РГЛГ** – релизинг гормон лютеинизирующего гормона  
**РЭ** – рак эндометрия  
**СПКЯ** – синдром поликистозных яичников  
**СЭФР** – фактор роста эндотелия сосудов  
**ТФР** – трансформирующий фактор роста  
**УЗИ** – ультразвуковое исследование  
**ФНО** – фактор некроза опухолей  
**ФСГ** – фолликулостимулирующий гормон  
**ЦДК** – цветное доплеровское картирование  
**ЦПА** – ципротерона ацетат  
**ЭДК** – энергетическое доплеровское картирование



**ЭМВПК** – эндометриально-маточный васкуляризационно-потоковый коэффициент

**ЭМКВ** – эндометриально-маточный коэффициент васкуляризации

**ЭМКП** – эндометриально-маточный коэффициент потока

**ЭНД** – эндорфины

**ЭНК** – энкефалины

**ЭОП** – эндогенные опиоидные пептиды

**ЭФР** – эпидермальный фактор роста

**APUD** – amine precursor uptake and decarboxylation

**E<sub>2</sub>** – эстрадиол

**EGF** – эпидермальный фактор роста

**EGFR** – рецептор эпидермального фактора роста

**FGF** – фибробластогенный фактор роста

**FSH** – фолликулостимулирующий гормон

**GnRH** – гонадотропин-рилизинг гормон

**IFLTH** – ингибитора лютеотропного гормона

**IGFBP 1-6** – шесть IGF связывающих протеинов

**IGF-I** – инсулиноподобный фактор роста – I

**IGF-II** – инсулиноподобный фактор роста – II

**LH** – лютеинизирующий гормон

**PDGF** – эндотелиогенный фактор роста

**PHLF** – фактор, подобный паратгормону

**RFFSH-либерин** – релизинг-факторы фолликулостимулирующего гормона

**RFLH-либерин** – релизинг-факторы лютеинизирующего гормона

**TGF** – трансформирующий фактор роста

**TNF** – фактор некроза опухолей

**VEGF** – фактор роста эндотелия сосудов

**E<sub>3</sub>** – эстриол

## Введение

В Республике Беларусь, как и в большинстве стран мира [184], в течение последних десятилетий отмечается отчетливая тенденция к увеличению гиперпластических процессов и рака эндометрия (РЭ). Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) чаще всего встречаются у социально активной группы женщин репродуктивного возраста [37, 58, 97, 107, 112, 132, 163].

ГПЭ представляют важнейшую медико-социальную проблему, как возможная основа для формирования рака эндометрия, и являются одной из самых актуальных проблем современной гинекологии, так как занимают высокий удельный вес в гинекологической заболеваемости [21, 232, 356].

Необходимо отметить, что на настоящий период времени очень затруднительно определить истинную распространенность ГПЭ в Республике Беларусь. Это связано с различными причинами: инвазивными методами для морфологического подтверждения диагноза, статистической обработкой медицинской документации, поскольку ГПЭ зачастую сопутствуют другим нозологическим единицам.

Патогенетически обоснованное ведение больных с ГПЭ является одним из основных факторов успешной профилактики РЭ [195, 174]. Огромную значимость эта проблема приобретает у женщин репродуктивного возраста, когда предстоит решение проблемы не только сохранения здоровья, но и восстановления репродуктивной функции [21, 109, 264].

Несмотря на то, что в последние годы отмечается повышенный интерес к проблеме ГПЭ, вопросам морфо- и патогенеза, имеет место заметное отставание в диагностике, лечении и профилактике этого заболевания, а соответственно, в профилактике РЭ [128, 196, 276]. Окончательно не решен ряд медико-организационных вопросов, касающихся обследования женщин групп высокого риска по развитию гиперпластических процессов и рака эндометрия, объемов диагностических исследований при проведении профилактических осмотров и осуществлении диспансерного наблюдения, выбора эффективных скрининговых методов диагностики и профилактики [31, 78, 110, 111, 118, 157, 287, 289].

Своевременная и точная диагностика ГПЭ должна привести к правильному выбору терапии, снижению инвазивных вмешательств, а значит, к увеличению репродуктивного потенциала и улучшению демографической ситуации.

## Физиологические изменения в эндометрии, регуляция овариально-менструального цикла

**Эндометрий** является гормонально-зависимой тканью, обладает способностью к циклическому обновлению на фоне изменения гормонального фона. Эндометрий состоит из эпителия, сосудов и стромы и разделен на два слоя: базальный и функциональный. Базальный слой эндометрия в течение менструального цикла не претерпевает существенных изменений [81]. Функциональный слой эндометрия отторгается во время менструации.

В течение менструального цикла выделяют следующие фазы:

- **пролиферация** (рост функционального слоя)
  - **ранняя стадия фазы пролиферации** (с 4-5-го дня 28-дневного менструального цикла)
  - **средняя стадия фазы пролиферации** (8-10-й дни 28-дневного менструального цикла)
  - **поздняя стадия фазы пролиферации** (11-14-й дни 28-дневного менструального цикла)
- **секреция** (созревание и секреторная трансформация функционального слоя)
  - **ранняя стадия фазы секреции** (15-18-й дни 28-дневного менструального цикла)
  - **средняя стадия фазы секреции** (19-23-й дни 28-дневного менструального цикла)
  - **поздняя стадия фазы секреции** (с 24-го дня 28-дневного менструального цикла)
- **десквамация**
- **регенерация**

Следует отметить, что функциональное состояние различных компонентов эндометрия на протяжении менструального цикла характеризуется гетерогенностью. Рост, а также дифференцировка фибробластоподобных клеток стромы опережает развитие эпителиальных клеток маточных желез и уже в начале фазы пролиферации часть стромальных клеток приступает к синтетической деятельности. Продукты их специфической секреции, а именно коллаген, эластин, протеогликаны и гликопротеины, играют важную информационную роль в индукции морфогенеза, осуществляют трофическую функцию и влияют на размножение клеток. Активное участие в эпителиально-мезенхимальных взаимоотношениях принимают лимфоциты, проникающие в строму эндометрия из сосудов и определяющие межтканевую регуляцию пролиферации различных типов клеток [81].

Циклическим изменением клеток эндометрия человека происходят благодаря циклическим изменениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, в результате которых эндометрий пролиферирует, подвергается секреторной трансформации, десквамации и регенерации [342].

Пролиферация эндометрия происходит под влиянием эстрогенов, которые обладают митогенным действием на эндометрий, способствуя его росту и пролиферации. Эстрадиол ( $E_2$ ) стимулирует пролиферацию эндометрия через рецепторы к  $E_2$ . Кроме того, факторы роста (IGF-1, EGF, TGF- $\alpha$  т.д.) также вызывают пролиферацию эндометрия [342].

Фаза секреции происходит под влиянием прогестерона, который оказывает антипролиферативное действие, так как уменьшает экспрессию рецепторов эстрогенов, время нахождения эстрадиола в ядре клетки, способствует образованию из эстрадиола эстрона, менее активного метаболита [81].

Соответственно, границей между этими фазами следует считать овуляцию в яичнике. Эстрогены и прогестерон влияют на клетки эндометрия непосредственно через рецепторы, расположенные в ядрах клеток, так и опосредо-

ванно, влияя на экспрессию рецепторов, локальные факторы роста, процессы апоптоза, внеклеточный матрикс и межклеточное взаимодействие.

Концентрация рецепторов к  $E_2$  увеличивается к концу первой фазы цикла.

Максимальная концентрация рецепторов к прогестерону определяется в середине второй фазы.

Перед менструацией в строме слизистой оболочки матки появляются лейкоциты, признаки нарушения кровообращения, мелкие очаговые кровозлияния.

Если не произошел процесс оплодотворения и имплантации, функциональный слой эндометрия распадается и отторгается с кровотечением из сосудистой сети.

В фазу пролиферации артериолы растут из базального слоя эндометрия в функциональный, образуя капиллярную сеть. В фазу секреции артериолы становятся извитыми, а перед менструацией - интенсивно сужаются, а затем расширяются с массивной экстравазацией, образуя очаги кровоизлияний. Спиральные артерии не имеют анастомозов. Это способствует ишемизации эндометрия и некротическим изменениям в нем.

Чувствительность к изменениям гормонального фона организма определяется наличием в эндометрии рецепторов стероидных гормонов. На плазматических мембранах клеток существуют рецепторы, ответственные за специфическое узнавание и связывание тропного гормона и преобразование сигнала на уровне мембраны. На следующем этапе происходит образование комплекса гормона с рецептором, так называемая активация гормон-рецепторного комплекса. Затем гормон-рецепторные комплексы проникают в ядро, и, связываясь с акцепторными зонами хроматина, избирательно стимулируют процесс транскрипции специфических мРНК и модифицируют посттранскрипционные белки. Цикл завершается выведением комплекса из ядра.

Число рецепторов в тканях-мишенях зависит как от содержания соответствующего гормона, так и от концентрации стероидов других классов. Так, эстрадиол увеличивает синтез собственных рецепторов, рецепторов прогестерона, андрогенов, а прогестерон - уменьшает. Помимо того, прогестерон ингибирует связывание эстрадиола с рецепторами, реализуя, таким образом, свое антиэстрогенное действие. Рецепторы в эндометрии распределены неравномерно: наибольшая их концентрация наблюдается в области дна матки и трубных углов [81].

В локальном регулировании эндометрия принимают участие факторы роста - полипептиды, которые, взаимодействуя со специфическими рецепторами, инициируют внутриклеточные сигнальные пути и стимулируют деление и дифференцировку различных типов клеток. Среди наиболее важных и экспериментально изученных ауто- и паракринных клеточных регуляторов можно выделить эпидермальный (ЭФР) и альфа трансформирующий факторы роста (а-ТФР), стимулирующие клеточную пролиферацию. Оба фактора гомологичны по своей первичной структуре и взаимодействуют с общим ЭФР-рецептором, который является мультифункциональным аллостерическим белком, аналогом c-erb-2 протоонкогеном. При использовании иммуногистохимического метода, ЭФР-рецепторы выявляются как в железистом эпителии, так и

в клетках стромы эндометрия, вне зависимости от фазы цикла. Но в исследованиях с помощью радиолигандных методов показано, что число связывающих мест для ЭФР-подобных пептидов выше в фолликулярную фазу, чем в лютеиновую. Трансформирующий фактор роста (ТФР) наоборот обладает ингибирующим действием на клеточную пролиферацию и способствует апоптозу, его содержание в эндометрии увеличивается от пролиферативной фазы к секреторной.

Апоптоз - запрограммированная клеточная гибель - крайне важный элемент саморегуляции эндометрия. Нормальный рост и дифференцировка клеток эндометрия возможна только при соблюдении баланса между пролиферацией и апоптозом. Поэтому при изучении маркеров пролиферативной активности таких, как индекс Ki-67, PCNA имеет значение не только их экспрессия, но и изменение соотношений между ними, корреляция с ингибиторами апоптоза, например, bcl-2. Наиболее высокий уровень маркеров Ki-67 и bcl-2 определяется в пролиферативную фазу, в секреторную фазу уровень маркеров прогрессивно снижается, достигая минимальных значений в конце фазы секреции и в период менструации. Тем не менее, в базальном слое эндометрия bcl-2 обнаруживается и в конце секреторной фазы, и в период менструации, что является необходимым условием для последующей регенерации эндометрия. Существует мнение, что содержание факторов пролиферации и регуляторов апоптоза контролируется стероидными гормонами [81].

**Яичник** — важное периферическое звено гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В нем происходят сложные процессы развития фолликулов и синтеза стероидов. Фолликулогенез происходит в яичниках непрерывно, начинаясь в антенатальном периоде и заканчиваясь в постменопаузальном. Очень небольшая часть фолликулов проходит полный цикл развития (от примордиального до преовуляторного фолликула, овулирует и превращается в желтое тело). Значительная масса (90%) фолликулов претерпевает атретические изменения. Одна из функций яичников – генеративная – характеризуется циклическим созреванием фолликула, овуляцией с выделением яйцеклетки, способной к зачатию, и обеспечением секреторных преобразований в эндометрии, направленных для восприятия оплодотворенной яйцеклетки [20, 56, 31, 30].

Фолликул является основной морфофункциональной единицей яичника. Различают 4 типа фолликулов (Международная гистологическая классификация, 1994): примордиальные, первичные, вторичные, зрелые.

Образование примордиальных фолликулов начинается на пятом месяце антенатального развития плода, они существуют в течение нескольких лет постменопаузы. К моменту рождения в гонадах девочки отмечается от 100 до 400 тысяч первичных, могущих функционировать, примордиальных фолликулов. Так, например, при тяжелых гестозах у мертворожденных девочек отмечены признаки раннего функционирования фолликулов – двухслойная выстилка эпителия, появление в них фолликулярной жидкости и др. Примордиальный фолликул состоит из яйцеклетки, окруженной одним рядом фолликулярного эпителия.

В первичном фолликуле происходит усиленное размножение фолликулярного эпителия, клетки которого приобретают зернистое строение и образуют зернистый (гранулезный) слой. Клетки этого слоя выделяют секрет (фолликулярная жидкость), который скапливается в межклеточном пространстве. Величина яйцеклетки постепенно увеличивается в диаметре. Фолликулярная жидкость оттесняет яйцеклетку к периферии, а клетки зернистого слоя окружают ее со всех сторон и образуют яйценосный бугорок. Другая часть этих клеток смещается к периферии фолликула и формирует тонкослойную зернистую (гранулезную) мембрану.

В дальнейшем происходит растяжение жидкостью стенок фолликула (вторичный фолликул): овоцит в этом фолликуле уже не увеличивается, но диаметр самого фолликула возрастает и достигает 10-20 мм [56, 59, 15]. Именно на этой стадии начинается гормонозависимый рост фолликулов, так как деление фолликулярных клеток происходит под влиянием ФСГ. Только с наступлением полового созревания в яичниках обнаруживаются вторичные фолликулы. Оболочка вторичного фолликула разделена на наружную и внутреннюю. В фолликулярной жидкости резко увеличивается содержание  $E_2$  и ФСГ. Подъем уровня  $E_2$  стимулирует выброс ЛГ и овуляцию. Яйцеклетка в зрелом фолликуле заключена в яйценосный бугорок, покрыта прозрачной оболочкой, на которой зернистые клетки образуют лучистый венец [20, 307, 16, 31].

Прозрачная оболочка состоит из гликопротеинов, которые, в свою очередь, вырабатываются ооцитом. Она выполняет следующие функции: взаимный обмен веществ между ооцитом и фолликулярными клетками, предотвращает полиспермию, обеспечивает видоспецифичность оплодотворения, защищает эмбрион до момента имплантации, в частности, от материнской иммунной системы [307, 31].

Под влиянием фермента коллагеназы, простагландинов  $F_{2a}$  и  $E_2$  (содержаться в фолликулярной жидкости), протеолитических ферментов (образуются в гранулезных клетках), окситоцина и релаксина происходят изменения в стенке преовуляторного фолликула, которые обеспечивают ее истончение и разрыв [2, 20, 31, 307, 316].

Отмечается высокое содержание эстрадиола (в 1000 раз превышающая его уровень в крови) в сочетании с низким содержанием андрогенов в зрелом фолликуле. В атретических фолликулах наблюдается обратное соотношение. Окситоцин и вазопрессин (в концентрациях, в 30 раз превышающих их уровень в крови) также содержатся в фолликулярной жидкости преовуляторного фолликула. Рост фолликула является последовательным и непрерывным. В конце лютеиновой фазы менструального цикла под воздействием ФСГ образуется пул антральных фолликулов. Селекция доминантного фолликула происходит на 5-й день менструального цикла. До 5 — 6-го дня менструального цикла постепенно возрастает концентрация ФСГ в крови, а затем снижается одновременно с преовуляторным выбросом ЛГ. Доминантным становится фолликул, сохраняющий способность к дальнейшему росту и синтезу эстрадиола в условиях сниженного уровня ФСГ в крови. На данном этапе происходит переход с ФСГ-зависимого роста фолликулов на ЛГ- и ФСГ-зависимый рост. В процессе роста и созревания фолликула важная роль принадлежит эпидермальному фактору

роста (EGF), который оказывает антиапоптозное действие. Высокая концентрация EGF имеется в мелких антральных фолликулах. При достижении фолликулом 5 — 6 мм в диаметре наблюдается значительное снижение выработки EGF и усиление синтеза инсулиноподобных факторов роста (IGF I и II), которые стимулируют деление гранулезных клеток, дальнейшую их дифференцировку, сенсбилизацию к действию ФСГ [31, 199].

Овуляция — разрыв зрелого фолликула с выходом яйцеклетки, окруженной лучистым венцом, в брюшную полость, а в дальнейшем и в ампулу маточной трубы. Чаще всего, овуляция происходит на 14-й день 28-дневного менструального цикла через 24 — 36 часов после начала овуляторного выброса ЛГ. В наиболее тонкой и выпуклой части — стигме происходит нарушение целостности фолликула. В течение всего репродуктивного периода овулирует около 400 яйцеклеток, остальные — подвергаются атрезии.

Лютеинизация представляет собой специфические преобразования фолликула в постовуляторном периоде. В результате лютеинизации, размножения и разрастания клеток зернистой мембраны овулировавшего фолликула формируется желтое тело. При отсутствии оплодотворения желтое тело существует 12 — 14 дней и претерпевает четыре стадии развития: стадия пролиферации, стадия васкуляризации, стадия расцвета, стадия обратного развития. На месте желтого тела через 1 — 2 месяца, формируется белое тело. Белое тело затем полностью рассасывается [307, 56].

Если в преовуляторном фолликуле образуется адекватное число гранулезных клеток с высоким содержанием рецепторов ЛГ, образуется полноценное желтое тело.

Желтым телом человека секретируется не только прогестерон, а также эстрадиол и андрогены. Механизмы регрессии желтого тела изучены недостаточно, установлено, что лютеолитическим действием обладают простагландины [20, 307, 16, 55].

Следовательно, яичниковый цикл состоит из двух фаз — фолликулиновой и лютеиновой. Фолликулиновая фаза начинается после менструации и оканчивается овуляцией; лютеиновая фаза занимает промежуток между овуляцией и началом менструации.

Программированная клеточная гибель под воздействием собственного лизосомального аппарата (апоптоз) имеет большое значение в процессе атрезии фолликулов всех стадий развития. Наблюдается экспрессия FAS-антигена в клетках гранулезы и теки атретических фолликулов. FAS-антиген связывает на поверхности клетки лиганд, который запускает механизм клеточной гибели. Подвергаясь атрезии, примордиальные, первичные преантральные фолликулы полностью разрушаются и замещаются соединительной тканью. Во вторичных и третичных фолликулах при атрезии гибнут гранулезные клетки и ооцит, в то время как клетки внутренней теки разрастаются, при этом образуются эпителиоидные тяжи, напоминающие тека-лютеиновые клетки, которые активно синтезируют стероидные гормоны (преимущественно эстрогены) [31, 307].

К 50 годам количество фолликулов снижается до критического уровня (1000—1500), в результате постоянного процесса атрезии фолликулов всех ста-

дий, что приводит к прекращению менструального цикла. Фолликулы, в последствии, полностью исчезают на фоне склероза.

**Гормональная функция яичников.** Биосинтез стероидов завершается образованием эстрадиола, эстрона, эстриола, тестостерона, прогестерона. Клетки гранулезы, клетки внутренней теки, а также в незначительной степени строма – являются стероидпродуцирующими тканями яичников [20, 59, 15, 27, 199].

В синтезе эстрогенов синергично участвуют клетки гранулезы, а также тека-клетки. Основной источник андрогенов – клетки текальной оболочки, они в небольшом количестве образуются и в строме. В тека-клетках и клетках гранулезы синтезируется прогестерон. Во время своего существования клетки гранулезной мембраны и внутренней оболочки фолликула, клетки желтого тела выполняют функцию железы внутренней секреции и синтезируют в течение одного менструального цикла под меняющимся воздействием гонадотропинов гипофиза три основных типа стероидных гормонов – эстрогены, гестагены, андрогены.

Эстрон и эстриол являются менее биологически активными фракциями эстрогенов. Большой способностью к биосинтезу стероидов обладают тека-клетки. Под воздействием ФСГ в гранулезных клетках преимущественно происходит ароматизация андростендиона и тестостерона ( $C_{19}$ -стероиды) в эстрогены. Мишенью для ЛГ и основным источником  $C_{19}$ -стероидов являются тека-клетки [27, 31, 56, 307].

Холестерин является материнской субстанцией для всех стероидных гормонов. Прегненолон, который занимает центральное место в биосинтезе всех стероидных гормонов, образуется из холестерина. Возможны два биосинтетических пути, начиная с прегненолона –  $\Delta^4$  и  $\Delta^5$ -пути.  $\Delta^5$ -путь включает последовательное образование прегненолона, 17-гидроксипрегненолона, дегидроэпиандростерона, андростендиона.  $\Delta^4$ -путь протекает через синтез прогестерона. В фолликуле преобладает  $\Delta^5$ -путь (синтез эстрогенов), в желтом теле –  $\Delta^4$ -путь (синтез прогестерона и эстрадиола). В гранулезных клетках фолликулов ароматизация тестостерона и андростендиона соответственно в эстрадиол и эстрон проходит под воздействием ФСГ-зависимой ароматазы через 19-гидроксилирование и дегидрирование [31, 138, 307].

Гонадотропины ФСГ и ЛГ участвуют в синтезе стероидов. Они определяют первые этапы синтеза. Кроме того, в синтезе стероидных также участвуют ферментные системы – ароматазы. Под влиянием ферментов происходят конечные этапы синтеза – превращение андрогенов (андростендиона и тестостерона) в эстрогены (эстрадиол и эстрон). Под влиянием ЛГ в тека-клетках синтезируются андрогены, попадающие с током крови в гранулезные клетки фолликула, где они ароматизируются в эстрогены. Настоящая теория подтверждается данными о высоком содержании ароматаз в гранулезных клетках зреющего фолликула, а также высоким содержанием  $E_2$  в фолликулярной жидкости [6, 20, 27, 107].

**Эстрогены** секретируются клетками зернистой мембраны, внутренней оболочки и в меньшей степени интерстициальными клетками. Эстрогены в незначительном количестве образуются в желтом теле, корковом слое надпочечников, в плаценте у беременных женщин. Основными эстрогенами яичника



являются эстрадиол, эстрон и эстриол (преимущественно синтезируются первые два гормона) [27, 56, 204, 307].

За 1 МЕ эстрогенной активности условно принята активность 0,1 мг эстрона. Наибольшей активностью обладает эстрадиол, далее эстрон и эстриол.

В раннюю фолликулиновую фазу в яичнике секретируется 60-100 мкг эстрадиола, в лютеиновую фазу – 270 мкг, к моменту овуляции – 400-900 мкг в сутки. Из тестостерона внегонадно ароматизируется около 10 %  $E_2$ . В раннюю фолликулиновую фазу секретируется 60—100 мкг эстрона, к моменту овуляции – 600 мкг в сутки. В яичнике образуется только половина количества эстрона. Вторая половина ароматизируется в  $E_2$ . Малоактивным метаболитом эстрадиола и эстрона является эстриол.

В таблице 1 показано биологическое воздействие эстрогенов на организм женщины.

Таблица 1

**Биологическое воздействие эстрогенов на организм женщины**

Виды воздействия	Эффекты воздействия
Вегетативное	– стимулируют развитие вторичных половых признаков, вызывают гиперплазию и гипертрофию эндометрия и миометрия, улучшают кровоснабжение матки, способствуют развитию выводящей системы молочных желез
Генеративное	– стимулируют трофические процессы в период созревания фолликула, способствуют формированию и росту гранулезы, образованию яйцеклетки и развитию желтого тела; подготавливают яичник к воздействию гонадотропных гормонов
Общее	– вызывают увеличение концентрации гликогена, глюкозы, фосфора, креатинина, железа и меди в крови и мышцах; снижают содержание холестерина, фосфолипидов и общего жира в печени и крови, ускоряют синтез высших жирных кислот; – стимулируют в физиологическом количестве ретикулоэндотелиальную систему (усиливают выработку антител и активность фагоцитов, повышая устойчивость организма к инфекциям), задерживают в мягких тканях азот, натрий, жидкость, в костях – кальций, фосфор; – снижают уровень липопротеидов низкой плотности, повышают уровень липопротеидов высокой плотности; – повышают содержание глобулинов связывающих половые стероиды

Во всех структурах репродуктивной системы, уретре, мочевом пузыре, клетках мышц тазового дна, сердца и артерий, в коже и ее производных, костной и жировой ткани, в молочных железах, в слизистых оболочках рта, гортани, конъюнктивы обнаружены рецепторы к половым стероидным гормонам. Способность отвечать торможением или стимуляцией выделения ФСГ и ЛГ (чувствительность клеток аденогипофиза к эстрогенам) определяется содержанием рецепторов эстрадиола в гипофизе. Деление и дифференцировка гранулезных клеток, быстрый рост доминантного фолликула в яичниках стимулируется эстрадиолом [31, 56].

**Гестагены** секретируются лютеиновыми клетками желтого тела, лютеинизирующими клетками гранулезы и оболочек фолликула, а также корковым веществом надпочечников и плацентой. Прогестерон – основной гестаген яичников. Кроме прогестерона яичники синтезируют 17 $\alpha$ -оксипрогестерон, D4-прегненол-20 $\alpha$ -он-3, D4-прегненол-20 $\beta$ -он-3 [56, 80, 307].

В фолликулиновую фазу в яичнике прогестерон секретируется в количестве 2 мг/сут, в лютеиновую фазу – 25 мг/сут. Прогестерон в яичнике в процессе метаболизма превращается в 20 $\alpha$ -дигидропрогестерон, последний обладает малой биологической активностью.

**Метаболизм гестагенов** протекает по схеме: Прогестерон  $\rightarrow$  Алло-прегнанонол  $\rightarrow$  Прегнанонол  $\rightarrow$  Прегнандиол

Прегнанонол и прегнандиол не обладают биологической активностью: в печени связываются с глюкуроновой и серной кислотами, выделяются с мочой.

Установлено, что агонисты PPAR- $\gamma$  (peroxizome proliferators-activated receptor-gamma) стимулируют образование рецепторов к прогестерону и ИФР-1, ингибируют продукцию эстрадиола и тестостерона [199, 330].

Данные, приведенные в таблице 2 показывают биологическое воздействие прогестерона на организм женщины.

Таблица 2

**Биологическое воздействие прогестерона на организм женщины**

Виды воздействия	Эффекты воздействия
<b>Вегетативное</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– после предварительной эстрогенной стимуляции оказывают влияние на половые органы: подавляют пролиферацию эндометрия, вызванную эстрогенами, осуществляют секреторные преобразования в эндометрии; при оплодотворении яйцеклетки гестагены подавляют овуляцию, препятствуют сокращению матки. Способствуют развитию альвеол в молочных железах;</li> <li>– способствуют регрессу эпителия влагалища, уменьшению слизи в цервикальном канале</li> </ul>
<b>Генеративное</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– в малых дозах стимулируют секрецию ФСГ, в больших – блокируют как ФСГ, так и ЛГ; вызывают возбуждение терморегулирующего центра, локализованного в гипоталамусе, проявляющееся повышением базальной температуры</li> </ul>
<b>Общее</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– в физиологических условиях уменьшают содержание аминного азота в плазме крови, увеличивают экскрецию аминокислот, тормозят отделение желчи, усиливают отделение желудочного сока;</li> <li>– обладают гипертермическим эффектом (повышение базальной температуры) и натрийдиуретическим эффектом</li> </ul>

**Андрогены** секретируются клетками внутренней оболочки фолликула, в незначительном количестве – интерстициальными клетками. Сетчатая зона коркового вещества надпочечников является основным источником синтеза андрогенов. Расположенные в мозговом слое в области ворот яичника хилусные клетки, также секретируют андрогены. Андростендион и дегидроэпиандростерон являются основными андрогенами яичников, тестостерон и эпитестостерон синтезируются в малых дозах [27, 56, 74].

Андростендион, предшественник тестостерона, синтезируются в яичнике в количестве 1,5 мг/сут. Такое же количество андростендиона образуется в надпочечниках. Примерно 0,15 мг тестостерона образуется из андростендиона, почти такое же количество тестостерона синтезируются в надпочечниках. Под влиянием энзимов около 15% тестостерона ароматизируется в дигидротестостерон. Дигидротестостерон является самым биологически активный андрогеном (75 мкг/сут). Дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерона сульфат также являются предшественниками тестостерона. В яичниках они образуются в очень незначительных количествах (основное место их секреции – кора надпочечников).

Специфическое действие андрогенов на репродуктивную систему зависит от уровня их секреции (малые дозы стимулируют функцию гипофиза, большие – ее блокируют) и может проявляться в виде следующих эффектов (таблица 3).

Таблица 3

**Воздействие андрогенов на организм женщины**

Виды воздействия	Эффекты воздействия
<b>Вирильный</b>	Большие дозы андрогенов вызывают гипертрофию клитора, оволосение по мужскому типу, разрастание перстневидного хряща, появление acne vulgaris
<b>Гонадотропный</b>	Малые дозы андрогенов стимулируют секрецию гонадотропных гормонов, способствуют росту и созреванию фолликула, овуляции, лютеинизации
<b>Антигонадотропный</b>	Высокий уровень концентрации андрогенов в предовуляторном периоде подавляет овуляцию и в дальнейшем вызывает атрезию фолликула
<b>Эстрогенный</b>	В малых дозах андрогены вызывают пролиферацию эндометрия и эпителия влагалища
<b>Антиэстрогенный</b>	Большие дозы андрогенов блокируют процессы пролиферации в эндометрии и приводят к исчезновению ацидофильных клеток во влагалищном мазке
<b>Общее воздействие</b>	Обладают выраженной анаболической активностью, усиливают синтез белка тканями; задерживают в организме азот, натрий и хлор, снижают выведение мочевины. Ускоряют рост костей и окостенение эпифизарных хрящей, увеличивают количество эритроцитов и гемоглобина

Около 80 % стероидных гормонов находится в крови и транспортируется в связанном виде, специальными белками – стероидсвязывающими глобулинами и неспецифическими транспортными системами – альбуминами и эритроцитами. В связанном виде стероиды неактивны. Эстрадиол и тестостерон связываются стероидсвязывающим глобулином, относящимся к  $\beta$ -глобулиновой фракции белка плазмы, который образуется в печени, а на его синтез оказывают влияние эстрогены (при снижении образования эстрогенов, снижается синтез стероидсвязывающего глобулина и увеличивается количество свободного тестостерона, что приводит к вирилизации). Стероидсвязывающие гло-

булины взаимодействуют преимущественно с эндогенными гормонами и почти не связывают их более активные синтетические аналоги. Около 10% половых стероидов находится в связи с сывороточным альбумином (нестероидные противовоспалительные препараты снижают сродство стероидных половых гормонов к альбумину и, следовательно, повышают концентрацию свободных стероидов в крови). Примерно 20 % стероидных гормонов в крови связаны с красными кровяными тельцами и взаимодействуют не только с мембраной, но и с участками, находящимися внутри эритроцитов [20, 27, 307].

В зависимости от фазы менструального в крови меняется уровень половых стероидных гормонов. Так, в первые дни цикла содержание эстрадиола в крови низкое и составляет 120-150 пкмоль/л. С ростом доминантного фолликула уровень эстрадиола постепенно повышается, а с 10 – 11-го дня менструального цикла начинается его предовуляторный подъем (900-1500 пкмоль/л). Содержание эстрадиола в крови в лютеиновую фазу приблизительно составляет 300-400 пкмоль/л и резко снижается за день до менструации.

В фолликулиновую фазу уровень прогестерона составляет 1-4 нмоль/л, его предовуляторный подъем – 4-6 нмоль/л. После овуляции формируется желтое тело, и уровень прогестерона в крови быстро повышается и достигает 20-80 нмоль/л. Перед менструацией его уровень также резко снижается до 1,5-2 нмоль/л [30, 31].

Данные определения гормонов в крови в различные фазы цикла приводятся на таблице 4 [115].

Таблица 4

Содержание гормонов в динамике полового цикла (радиоиммунологический метод)

Фаза цикла	Эстрадиол, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	ФСГ, мкг/л	ЛГ мкг/л
Фолликулиновая (7-8 день)	170±14,9	1,50±0,3	5,6±0,6	2,3±0,4
Овуляция (13-14 день)	1200,4±128,6	4,77±0,8	7,2±0,7	13,±1,1
Лютеиновая (20-21 день)	512,4±70,2	29,6±5,8	20±0,2	3,5±0,8

#### Другие гормоны и факторы яичников.

- **Окситоцин** (обнаружен в фолликулярной жидкости, желтом теле) – в яичниках обладает лютеолитическим воздействием, способствует регрессу желтого тела [20, 56];
- **Релаксин** (образуется в клетках гранулезы и желтом теле) способствует овуляции, расслабляет миометрий [20, 56].
- **Инсулиноподобные факторы роста I и II** (ИФР, IGF): синтезируются в гранулезных клетках [72], потенцируют действие гонадотропинов, усиливая их стероидогенную активность. Биологическая активность ИФР регулируется посредством связывающих их протейнов (ИФРСП). Концентрация ИФРСП увеличивается с ранней до поздней лютеиновой фазы. В свою очередь, содержание ИФРСП регулируется инсулином. Соответственно,

при повышении уровня инсулина снижается синтез ИФРСП и повышается активность ИФР [365].

- **Эпидермальный фактор роста** (ЭФР, EGF): обнаружен в клетках гранулезы, относится к мощным стимуляторам клеточной пролиферации, обладает онкогенным эффектом в эстрогензависимых тканях [3, 23]. Отмечено повышение уровня EGF в фолликулярной жидкости у женщин после назначения агонистов GnRH [181].
- **Сосудистый эндотелиальный фактор роста** (СЭФР, VEGF): обладает мощным митогенным эффектом для эндотелиальных клеток, участвует в ангиогенезе, усиливает сосудистую проницаемость [107].
- **Трансформирующие факторы роста** (ТФР- $\alpha$  и ТФР- $\beta$ ): участвуют в росте и созревании фолликулов, пролиферации клеток гранулезы, обладают сильным митогенным эффектом. Эти факторы обладают онкогенной активностью. Их экспрессия увеличивается, например, при раке яичников. Исследуется роль андрогенов и инсулина в индукции синтеза ТФР. К этому семейству относят также ингибин, активин и фоллистатин (фоллистатин секретируется клетками передней доли гипофиза, блокирует синтез ФСГ) [107].
- **Активин**: обнаружен в гранулезных клетках в фолликуле и гонадотропных клетках гипофиза, увеличивает секрецию ФСГ. Под влиянием активина увеличивается число рецепторов к GnRH. Активин блокирует действие ингибина и фоллистатина [107]. Установлено, что функция тека-клеток может регулироваться паракринным воздействием активина, ингибина и фоллистатина. Их секреция может изменяться при гиперплазии тека-клеток, например при СПКЯ. Было изучено взаимодействие этих пептидов с ИФР-1. Установлено, что активин вызывает пролиферацию тека-клеток, в отличие от действия ингибина и фоллистатина. ИФР-1 в сочетании с активином значительно повышают пролиферацию тека-клеток, в то время как сочетание инсулина с активином приводит к уменьшению пролиферативной активности [138]. При СПКЯ синтез активина снижен и примерно одинаковый как при наличии ожирения, так и у пациенток с нормальным весом [235].
- **Ингибин**, синтезируемый зернистыми клетками, оказывает тормозящее воздействие на синтез ФСГ [56]. Выделяют три вида ингибина: одноцепочечный низкоактивный про- $\alpha$  ингибин; высокоактивный димерный ингибин- $\beta$ -А (ингибин А); высокоактивный димерный ингибин- $\beta$ -В (ингибин В). В антральных фолликулах синтезируется преимущественно ингибин В. В доминантных фолликулах и желтом теле синтезируются в основном ингибин А [31].
- **Фактор некроза опухоли альфа** (ФНО- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) является важнейшим модулятором функции яичников, действующий на стероидогенез как в гранулезных, так и в тека-клетках [334].
- **Эндогенные опиоидные пептиды** (ЭОП). Ниже приводятся данные, которые свидетельствуют о локальной продукции ЭОП в яичнике. Содержание  $\beta$ -ЭНД значительно выше в желтом теле, в сравнении с фолликулами, что позволяет предположить роль ЭОП в функционировании желтого

тела [6, 20, 107, 307, 138, 331]. В тека-лютеиновых клетках и в желтом теле выявлено наибольшее содержание  $\beta$ -ЭНД, меньшее — в зреющих фолликулах. В примордиальных фолликулах  $\beta$ -ЭНД не обнаружены. Содержание  $\beta$ -ЭНД в фолликулах с диаметром более 1 см достоверно выше, чем в фолликулах, не превышающих 1 см, а содержание  $\beta$ -ЭНД в фолликулярной жидкости примерно в 2 раза выше, чем в плазме крови. Нужно отметить, что концентрация  $\beta$ -ЭНД в фолликулярной, так и в перитонеальной жидкости у женщин в репродуктивном возрасте в 10—40 раз выше, чем в плазме крови. Максимальное содержание  $\beta$ -ЭНД в перитонеальной жидкости отмечается в лютеиновую фазу цикла, что связано с развитием фолликула, овуляцией и образованием желтого тела [15, 20, 307]. Предовуляторный пик  $\beta$ -ЭНД выявлен при нормальном менструальном цикле и при стимуляции овуляции. Это подтверждает данные о том, что у женщин с ановуляторными менструальными циклами, а также у женщин с аменореей уровень ЭНД практически не изменяется. В постменопаузальном периоде ЭНД обнаружены лишь в отдельных лютеиновых клетках, а в фолликулярной и перитонеальной жидкостях они не найдены. Приведенные выше данные указывают на взаимосвязь ЭОП и половых стероидных гормонов [20, 80, 331].

- **Простагландины** (Пг) также синтезируются в яичниках. Их биологическая роль — участие в овуляции путем усиления сократительной активности контрактильных элементов внутренней оболочки фолликула [2, 20, 240]. Простагландины играют важную роль в регуляции метаболизма человека и представляют собой особый класс биологически активных веществ. Они, в отличие от гормонов, синтезируются внутриклеточно, освобождаются в тех же клетках, на которые воздействуют. Простагландины образуются гранулезных клетках фолликулов, в клетках эндометрия, эндотелии сосудов матки, в мышечных волокнах матки и маточных труб. Основной механизм действия Пг — внутриклеточный через изменение концентрации цАМФ и ионов кальция. Кроме того, взаимодействие простагландинов может происходить и со специфическими рецепторами, которые располагаются на мембранах клеток. Пг в клетках желтого тела ведут себя как внешние, а не внутриклеточные гормоны. У человека функция Пг в яичниках поддерживается продукцией таких яичниковых гормонов и факторов, как окситоцин, норадреналин, инсулин, ИФР. Усиливают синтез Пг эстрогены и окситоцин, в то время как тормозящим действием на синтез Пг обладают прогестерон и пролактин. Действие нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин, ацетилсалициловая кислота) направлено на разрушение фермента циклооксигеназы, а значит, на подавление синтеза Пг из арахидоновой кислоты. Поэтому эти препараты получили широкое применение при лечении патологических состояний, связанных с гиперпростагландинемией, таких как альгодисменорея, угроза прерывания беременности и др. Максимальная концентрация  $\text{ПгF}_{2\alpha}$  отмечается во времени овуляции и перед началом менструации. Бесспорен факт, что в процессе овуляции участвует  $\text{ПгE}_2$ . Образование  $\text{ПгE}_2$  в клетках гранулезы фолликула увеличивается под влиянием эстрогенов и дости-

гает максимума к моменту овуляции. Пг повышают сократительные свойства гладкомышечных элементов оболочки фолликула и уменьшают образование коллагена. Возможным механизмом Пг-индуцированного разрыва фолликула является возможность стимуляции протеолитической активности плазмينا. Но этот факт до настоящего времени остается спорным [240]. Поэтому овуляция зависит от содержания Пг. Регрессия желтого тела также происходит при участии ПгF<sub>2a</sub>. При стимуляции овуляции повышается продукция Пг F<sub>1a</sub> [317]. При некоторых физиологических и патологических условиях ПгЕ (экзогенный и эндогенный) угнетает как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Известно, что ПгЕ блокирует процессы фагоцитоза и хемотаксиса, усиливает активность Т-супрессоров. У женщин, принимавших гормональные контрацептивы, понижался уровень простагландинов и тромбоксанов. Кроме того, ПгЕ<sub>2</sub> тормозит блокирующее действие β-эндорфинов на выброс ЛГ. ПгD<sub>2</sub> в тканях мозга играет роль нейромодулятора [142, 75].

Следующим уровнем репродуктивной системы является **гипофиз**.

В частности нас интересует передняя доля гипофиза (аденогипофиз), так как здесь секретируются гонадотропные гормоны:

- лютеинизирующий гормон (лютропин, ЛГ),
- фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин, ФСГ),
- пролактин (лютеотропный гормон, Прл).

Эти гормоны регулируют функцию яичников и молочных желез и являются белковыми веществами.

Органом-мишенью ЛГ и ФСГ является яичник.

Таблица 5

Основные функции гонадотропных гормонов в организме женщины

Гормон	Действие
ФСГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>— стимулирует рост фолликула, пролиферацию гранулезных клеток;</li> <li>— индуцирует образование рецепторов ЛГ на поверхности клеток гранулезы;</li> <li>— под влиянием ФСГ увеличивается содержание ароматаз в зреющем фолликуле</li> </ul>
ЛГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>— стимулирует образование андрогенов (предшественников эстрогенов) в тека-клетках;</li> <li>— совместно с ФСГ способствует овуляции и стимулирует синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы овулировавшего фолликула</li> </ul>
Прл	<ul style="list-style-type: none"> <li>— основная биологическая роль — рост молочных желез и регуляция лактации;</li> <li>— оказывает относительно слабое влияние на стероидогенез в яичниках;</li> <li>— обладает также жиромобилизирующим эффектом и оказывает гипотензивное действие</li> </ul>

Генетически – нервная часть гипофиза является гипоталамусом, анатомически – относится к гипофизу, т.к. в раннем периоде развития она дифференцируется иначе, чем ткань ЦНС [80, 307].

Для первой фазы цикла характерно нарастание продукции фолликулостимулирующего (ФСГ, FSH) и лютеинизирующего (ЛГ, LH) гормонов, которые способствуют созреванию множества примордиальных фолликулов, лишь один из которых созревает до полной зрелости и овуляции.

Продукция гипофизом лютеотропного гормона (LTH), на фоне действия FSH и LH, обеспечивает организацию и функционирование желтого тела в яичнике, продукцию прогестерона. Соотношение FSH, LH и LTH в течение цикла меняется. Наибольшей величины концентрация FSH и LH достигает к моменту овуляции, затем, с началом функции желтого тела, приобретает большее значение присутствие LH и LTH.

Одной из частых причин бесплодия является увеличение секреции пролактина, поскольку повышение его уровня в крови тормозит стероидогенез в яичниках и развитие фолликулов [20]. К сильным физиологическим стимуляторам секреции пролактина гипофизом относятся эстрогены.

Важно отметить, что секреция гонадотропинов гипофизом имеет дискретный характер в соответствии с цирхоральным (почасовым) ритмом секреции гонадолиберина гипоталамусом. Каждому импульсу гонадолиберина соответствует недлительный по времени подъем уровня ЛГ, и в небольшой степени ФСГ в крови. Это **волны гонадотропинов первого порядка**, или цирхоральные, почасовые изменения гонадотропинов, определяющие их базальный уровень в крови (например, в фолликулиновую фазу цикла происходит выброс гонадолиберина 1 раз в 40 – 90 мин, а в лютеиновую фазу – 1 раз в 90 – 180 мин, что вызывает усиление синтеза и выделения в кровь гонадотропинов) [31].

**Волны второго порядка** (циркадные, суточные) выражены лишь в пубертатном периоде.

**Волны третьего порядка** – колебания уровня ФСГ и ЛГ в крови в течение менструального цикла.

**Волны четвертого порядка** (сезонные колебания гонадотропинов в крови), у человека в отличие от ряда животных не выражены.

**Волны пятого порядка** – изменения уровня гонадотропинов в крови в течение жизни.

Считают, что отсутствие гонадотропной активности у девочек 6–10 лет связано с преобладанием ингибирующего действия на гипофиз **гипоталамуса**, следующего, более высокого уровня репродуктивной системы.

К пубертатному возрасту ингибирующая активность гипоталамуса снижается, и отмечается усиление гонадотропной активности [31, 80].

Гипоталамус преимущественно стимулирует синтез ЛГ и ФСГ, тогда как пролактин находится под его ингибирующим влиянием. Около 90% секреции пролактина тормозится дофамином гипоталамуса.

Так, ядра гипоталамуса вырабатывают нейросекреты, способные стимулировать или угнетать кринотропную функцию гипофиза, получившие название либеринов или статинов. В литературе они называются разрешающими



(Releasing factor – RF) и ингибирующими факторами (Inhibiting factor – IF) [80, 31, 75].

Приводятся следующие **релизинг-факторы**:

- фолликулостимулирующего гормона;
- тиреотропина;
- аденокортикотропного гормона;
- лютеинизирующего гормона;
- лютеотропного гормона;
- соматотропного гормона;
- пролактина;
- меланостимулирующего гормона.

К **ингибиторам-статинам** относят:

- пролактиностатин;
- меланостатин;
- соматостатин;
- лютеотропный статин.

В первой фазе цикла гипоталамусом продуцируются релизинг-факторы фолликулостимулирующего (RFFSH–либерин) и лютеинизирующего (RFLH–либерин) гормонов, ответственные за тонический и пульсирующий выброс гонадотропинов, а затем – овуляцию в яичнике. Либерины по химической природе относящиеся к декапептидам. По своему действию RFFSH и RFLH синергисты, продукция которых происходит на фоне выделения ингибитора лютеотропного гормона (IFLTH). Это обеспечивает продукцию гипофизом в первой фазе цикла фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Во второй фазе цикла гипоталамусом продуцируется релизинг-фактор лютеотропного гормона (RFLTH), который способствует продукции гипофизом лютеотропного гормона и организации и функции в яичнике желтого тела после овуляции и лютеинизации клеток фолликула [307, 80, 107].

В настоящее время принят один термин для гипоталамических гонадотропных либеринов — гонадолиберин, гонадотропин-релизинг-фактор. Этот термин признан, поскольку релизинг-гормон ЛГ (РГЛГ, люлиберин) выделен, синтезирован и подробно описан, а выделить и синтезировать РГФСГ до настоящего времени не удалось.

Нервные клетки воспринимают импульсы и в виде нейросекрета передают их в кровь, что служит сигналом для продукции гормонов гипофизом.

Гипоталамические ядра, их передние, средние и задние скопления обладают специфической секреторной функцией стимулировать или ингибировать кринотропную функцию гипофиза.

Медиобазальные ядра обеспечивают постоянное тоническое выделение гонадотропинов, поддерживающих развитие в гонадах фолликулов.

Преоптические ядра переднего гипоталамического области ответственны за выброс нейросекрета в кровь.

В гипоталамусе обнаруживаются нейросекреторные клетки и нервные клетки обычного типа. Такое сочетание в системе гипоталамуса обеспечивает связь и координацию нервных и гуморальных функций, регуляцию и интеграцию их в организме. Нейросекреторные клетки, воспринимая сигналы, посту-

пающие из разных отделов нервной системы, посылают свои эфферентные импульсы, т.е. трансформируют нервные импульсы в гуморальную активность.

Функциональная общность нейросекреторных и эндокринных клеток демонстрируется обильной васкуляризацией гипоталамуса. Каждая из нейросекреторных клеток окутана «эндоцеллюлярными капиллярами». Частота капилляров в гипоталамусе — 2600-1650 на  $1\text{мм}^2$ , в области коры полушарий — 440 на  $1\text{мм}^2$ . Эндотелий капилляров обладает повышенной проницаемостью для различных химических соединений, гормонов и других высокомолекулярных соединений, т.к. нейроглиальные мембраны между эндотелием и нейросекреторными клетками развиты плохо или вообще отсутствуют. Этим объясняется быстрое реагирование гипоталамуса на изменения в гуморальной среде организма.

Секреция РГЛГ запрограммирована генетически и происходит в определенном пульсирующем ритме — примерно один раз в час [20, 307, 31]. Этот пульсирующий ритм секреции РГЛГ получил название цирхорального (часового), а область аркуатных ядер гипоталамуса получила название аркуатного осциллятора. Исследования о цирхоральном ритме секреции РГЛГ позволили обосновать гипотезу о запускающей роли РГЛГ в функции репродуктивной системы. Цирхоральный ритм выделения РГЛГ формируется в пубертатном возрасте и является показателем зрелости нейросекреторных структур гипоталамуса.

У человека в модулировании пульсирующего выброса РГЛГ определенная роль принадлежит эстрадиолу. Это можно подтвердить следующим примером: в преовуляторном периоде, на фоне максимального уровня  $E_2$  в крови, величина выбросов РГЛГ значительно выше, в сравнении с ранней фолликулиновой и лютеиновой фазами цикла, в то время как различий в частоте выбросов не выявлено.

Кроме того, исследования, показавшие наличие рецепторов эстрадиола в дофаминергических нейронах области аркуатного ядра гипоталамуса, также подтверждают влияние эстрадиола на выделение РГЛГ [20, 75, 307].

Функция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы модулируется импульсами из экстрагипоталамических структур, запускается цирхоральной секрецией РГЛГ, следовательно, ее нельзя считать автономной.

Гормоны эпифиза влияют на выход релизинг-фактора, ФСГ и ЛГ, усиливают ингибирующую функцию ЛТГ, т.е. моделируют основной обратный механизм связи между гипоталамо-гипофизарными структурами и половыми железами в течение менструального цикла [80].

Следующим уровнем репродуктивной системы являются экстрагипоталамические **церебральные структуры** [20, 107, 307]. Они воспринимают импульсы из внешней среды и интерорецепторов и передают их через систему передатчиков нервных импульсов (нейротрансмиттеров) в нейросекреторные ядра гипоталамуса. Изменение синтеза и потребления нейротрансмиттеров в нейронах мозга ведет к нарушениям репродуктивной функции.

Во многих областях ЦНС обнаружены рецепторы к  $E_2$ , что указывает на непосредственное влияние этого гормона на функцию ЦНС [107].

В последние годы опубликованы данные о роли нейротрансмиттеров в регуляции функции репродуктивной системы. Эндогенные опиоидные пептиды (ЭОП), способны связываться с опиатными рецепторами (ОР) мозга и несут функцию нейротрансмиттеров. Также было определено понятие — эндогенная опиоидная система (ЭОС) — совокупность ЭОП и их рецепторов. ЭОП — соединения, которые несут в своей структуре «опиатную» последовательность аминокислот и обладают в различной степени фармакологическим сходством с морфином [20, 27, 307].

Различают 3 группы ЭОП:

- **эндорфины (ЭНД)** — образуются при расщеплении проопиомеланокортина (ПОМК), подавляют секрецию ЛГ, а их антагонист - налоксон вызывает резкий подъем секреции РГЛГ; путем снижения синтеза ДА, индуцируют секрецию и выделение пролактина. Возможен прямой путь воздействия ЭНД на специфические опиоидные рецепторы, локализованные в нейронах, продуцирующих РГЛГ в гипоталамусе;

- **энкефалины (ЭНК)** — биосинтез энкефалинов осуществляется путем расщепления молекулы предшественника-препроэнкефалина;

- **динорфины (ДИН)** — предшественником динорфинов является препродинорфин.

ЭОП обнаружены за пределами нервной системы в других органах и тканях и в биологических жидкостях организма: желчный пузырь, поджелудочная железа, желудочно-кишечный тракт, сердце, надпочечники, яичник, плазма, спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость, сперма. Синтез ЭОП в яичниках описан выше. ЭОП оказывают влияние [20, 27, 307, 240]:

- на гонадотропную функцию гипофиза, которая опосредуется через половые стероидные гормоны.
- оказывают тормозящее влияние на тоническую секрецию гонадотропинов.
- на выделение гормонов задней доли гипофиза — вазопрессина и окситоцина.

Введение  $\beta$ -ЭНД вызывает снижение уровня люлиберина в системе перфузированного гипоталамуса плода человека [20, 307]. Считают, что влияние половых стероидных гормонов на содержание люлиберина моделируется ЭОП по механизму обратной связи. Установлено, что при гипогонадотропной аменорее значительно снижается пульсирующее выделение РГЛГ. А ЭОП, в свою очередь, ингибируют частоту и амплитуду выделения РГЛГ из медиобазального гипоталамуса.

Важную роль  $\beta$ -эндорфины играют в регуляции нормального менструального цикла [331]. Увеличение продукции  $\beta$ -эндорфинов наблюдается при аменорее (при физической нагрузке, стрессе, СПКЯ). Снижение продукции  $\beta$ -эндорфинов наблюдается при ПМС [151] и менопаузе. Хотя уровни  $\beta$ -эндорфинов могут изменяться в зависимости от уровня ГнРГ по норадреналовому и / или дофаминергическому путям. Другие эндорфины также могут влиять на развитие различных видов патологии яичников. Остается вопросом, влияют ли  $\beta$ -эндорфины на пульсирующий выброс ГнРГ и есть ли взаимосвязь между ЦНС и периферическим уровне  $\beta$ -эндорфинов [331].

Кроме того, выделены и синтезированы классические синаптические нейротрансмиттеры — **биогенные амины-катехоламины** — играющие важную роль в контроле гипоталамических нейронов, секретирующих РГЛГ [20, 307, 323]:

— **дофамин** (ДА) — поддерживает секрецию РГЛГ в аркуатных ядрах, тормозит выделение пролактина из передней доли гипофиза;

— **норадреналин** (НА) — регулирует передачу импульсов в циклический центр (преоптические ядра гипоталамуса) и стимулирует овуляторный выброс РГЛГ;

— **индолы** (серотонин) — опосредует тормозящее влияние на циклический выброс РГЛГ из нейронов переднего гипоталамуса.

Таким образом, гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система представляет собой кольцевую суперсистему, функционирующую по принципу обратной связи: интенсивная продукция гормонов периферии начинает тормозить, а затем угнетает функцию центрального звена (М.М. Завадовский).

Таким образом, локальные взаимоотношения обратных связей осуществляются по принципу — активная функция центрального регулятора стимулирует функцию периферических эндокринных желез, а продукция гормонов на периферии — тормозит и может угнетать кринотропную функцию центрального звена. По принципу безусловного рефлекса кольцевая система, как правило, замыкается через гипоталамус — гипофиз — гонады и другие эндокринные железы на периферии [80].

Основным в регуляции функции кольцевой гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы является пульсирующая (цирхоральная) секреция РГЛГ в нейронах гипоталамуса, а также регуляция выделения ЛГ и ФСГ эстрадиолом по механизму отрицательной и положительной обратной связи.

Выделяют следующие разновидности обратной связи:

**I — длинную петлю** — между гормонами яичника и ядрами гипоталамуса; между гормонами яичника и гипофизом;

**II — короткую петлю** — между передней долей гипофиза и гипоталамусом;

**III — ультракороткую** — между РГЛГ и нейронами (нервными клетками) гипоталамуса.

Существует как отрицательный, так и положительный характер обратной связи.

Усиление выделения ЛГ передней долей гипофиза в ответ на низкий уровень эстрадиола в раннюю фолликулярную фазу цикла является примером **отрицательной** обратной связи. Увеличение образования РГЛГ при снижении уровня ЛГ в клетках передней доли гипофиза также служит примером отрицательной обратной связи. Увеличение секреции РГЛГ при уменьшении его концентрации в нейросекреторных нейронах гипоталамуса — пример ультракороткой отрицательной обратной [15, 20, 75, 107, 307].

Выброс ЛГ и ФСГ в ответ на овуляторный максимум содержания эстрадиола в крови служит примером **положительной** обратной связи.

Выявлена связь функции поджелудочной железы и яичников. Небольшие дозы инсулина стимулируют (транспигофизарно) функцию яичников. При ис-

пользовании больших доз – отмечено угнетение продукции половых гормонов [80].

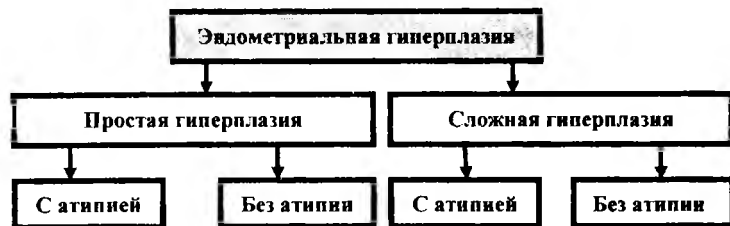
Тимэктомия способствует торможению функции половых желез и дегенерации их клеток [80].

### **Классификация гиперпластических процессов эндометрия**

Как показывают литературные данные, имеющиеся в настоящее время морфологические критерии для дифференциальной диагностики доброкачественных, предраковых и раковых заболеваний эндометрия ненадежны и не всегда позволяют объективно оценить состояние исследуемого эндометрия и поставить правильный диагноз [140, 269, 290].

С точки зрения морфологов и клиницистов понятие о предраке эндометрия неоднозначно [49]. Под предраком эндометрия морфологи подразумевают наличие таких изменений, которые имеются и при раке, но при последнем они выражены в большей степени и связаны с инвазивным ростом опухоли. К доказуемой с морфологической точки зрения форме предрака относят атипическую гиперплазию эндометрия. Ряд отечественные исследователи считают, что атипическая гиперплазия – это патологическая пролиферация эндометрия, при которой наблюдается потеря гормонзависимости, сопровождающаяся появлением структур, имеющих сходство со злокачественными разрастаниями [121]. С другой стороны, клиницисты полагают, что гиперпластические процессы эндометрия обязательно должны оцениваться в зависимости от возраста, клинического течения патологического процесса, гормональных и обменных нарушений [162, 191, 193, 256].

Представляя собой звено в сложной нейрогуморальной цепи, и, будучи гормончувствительной тканью, эндометрий, тонко реагирует нарушением морфологии на изменения гормональных влияний на уровне целого организма [21, 25, 126, 248, 249, 213]. Несмотря на то, что этиология фоновых и предраковых процессов эндометрия достаточно изучена, разница в терминологии и трудности в их интерпретации осложняют взаимопонимание между клиницистами и морфологами [215].



*Рисунок 1*  
*Классификация ГПЭ, ВОЗ, 1994 г.*

Классификация ВОЗ (1975), модифицированная Б.И. Железновым в 1980 г., наиболее часто используется клиницистами и морфологами Республики Беларусь и включает в себя [215]:

1) **эндометриальную гиперплазию** (железистую, железисто-кистозную – очаговую и диффузную);

2) **эндометриальные полипы** (железистые, которые исходят из базального или функционального слоя эндометрия; железисто-фиброзные – состоят из соединительнотканной стромы и ограниченного количества желез; фиброзные – соединительнотканнные образования, нередко коллагенизированные; растущие из подэпителиального слоя и покрытые эндометрием);

3) **атипическую гиперплазию или аденоматоз** (очаговый либо диффузный, включающий и аденоматозные полипы). Б.И. Железнов в 1987 году внёс в неё некоторые дополнения с выделением железистой (железисто-кистозной) гиперплазии с секреторным превращением, гиперплазии базального слоя.

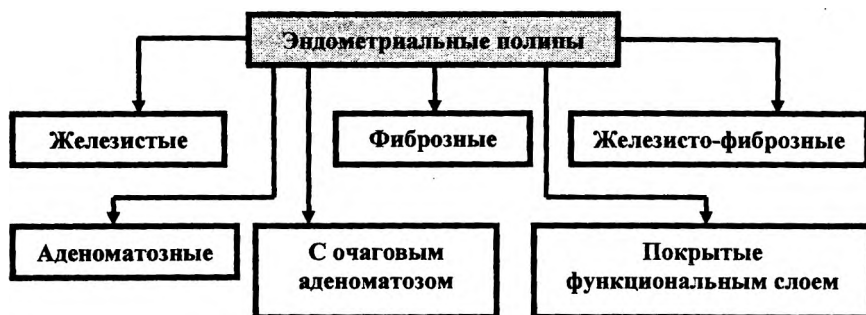


Рисунок 2

Классификация полипов эндометрия

В 1994 г. экспертами ВОЗ предложена классификация, включающая в себя гиперплазию простую и сложную; с или без атипии [32, 364].

На рисунке 1 представлена классификация ГПЭ ВОЗ, 1994 г.

Классификация ВОЗ 1994 г. в настоящее время наиболее широко используется в мире.

- **Гиперплазия эндометрия** – пролиферация эндометриальных желез без цитологической атипии.

— **Простая гиперплазия эндометрия** соответствует железисто-кистозной гиперплазии с характерным избыточным ростом преимущественно эпителиального компонента желез.

— **Комплексная, или сложная (аденоматоз), гиперплазия** соответствует атипической гиперплазии I степени, отличается от простой гиперплазии эндометрия структурной перестройкой желез и пролиферацией желез эпителия.

- **Атипическая гиперплазия эндометрия** – пролиферация эндометриальных желез с признаками цитологической атипии.

— **Простая атипическая гиперплазия эндометрия** соответствует атипической гиперплазии эндометрия II степени и отличается выраженной пролиферацией железистого эпителия при отсутствии в нем признаков клеточного и ядерного полиморфизма.

— **Комплексная, или сложная, атипическая гиперплазия эндометрия (аденоматоз с атипией)** аналогична атипической гиперплазии эндометрия III степени выраженности и имеет признаки клеточного и ядерного полиморфизма наряду с дезорганизацией эпителия эндометриальных желез.

Данная классификация имеет значение для определения тактики ведения пациентки, так как чрезвычайно важно отличие атипической гиперплазии эндометрия от гиперплазии эндометрия – нарушение тканевой дифференцировки [32].

Комплексная, или сложная, атипическая гиперплазия, в отличие от высокодифференцированной аденокарциномы, не имеет признаков стромальной инвазии.

Многие врачи обоснованно продолжают использовать термин «предрак эндометрия». С морфологических позиций к предраку эндометрия относят: гиперплазию с атипией (атипическая гиперплазия) и аденоматозные полипы.

Гиперплазия эндометрия рассматривается как последовательный спектр пролиферативных изменений, постепенно возрастающих в своей морфологической и клинической выраженности от простой до сложной гиперплазии, без атипии и с атипическими проявлениями.

Простая гиперплазия эндометрия имитирует пролиферативный эндометрий только иногда, когда выявляются признаки секреции. Важным признаком является отсутствие митозов в железистых и стромальных клетках (Чепик О.Ф., 2004). Основным признаком сложной гиперплазии без атипии является наличие тесного расположения желез распространенного или очагового характера. Железы тесно примыкают одна к другой с утратой стромы между ними. Вторым важным признаком является повышенная структурная сложность желез с многочисленными латеральными внутрижелезистыми выступами в виде почкования эпителия в просвет желез и строме. Главным признаком, отличающим атипическую гиперплазию, как сложную, так и простую, от гиперплазии без атипии, является появление не только структурной, но также клеточной и ядерной атипии. Простая атипическая гиперплазия похожа по строению на простую гиперплазию эндометрия без атипии. Но основным отличительным признаком является наличие клеточной и ядерной атипии. Сложная атипическая гиперплазия эндометрия характеризуется выраженной пролиферацией эпителиального компонента, сочетающейся с явлениями атипии на тканевом и клеточном уровнях без инвазии базальной мембраны железистых структур. Полипы эндометрия, развиваются вследствие пролиферации базального слоя эндометрия и имеют ножку. По гистологическому строению выделяют два типа полипов эндометрия: полипы, содержащие элементы функционального эндометрия, и полипы, состоящие из желез базального типа [31].

Полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия без атипии относятся к фоновым процессам, и только атипическая гиперплазия является предраковым

состоянием эндометрия. Типичные (железистые) гиперплазии в 0,4-1% случаев переходят в атипическую гиперплазию и рак эндометрия. Атипическая гиперплазия в 40% случаев переходит в рак эндометрия [31].

Г.М. Савельева и В.Н. Серов в 1980 г. предложили клиникоморфологическую классификацию, согласно которой с позиций клиницистов условно к предраку эндометрия относят:

- атипическую гиперплазию эндометрия и аденоматозные полипы в любом возрасте;
- рецидивирующую железистую гиперплазию эндометрия на фоне нейроэндокринных расстройств и нарушений обмена веществ в любом возрасте;
- железистую гиперплазию эндометрия в постменопаузе при первом выявлении.

Полипы эндометрия представляют собой очаговую ГПЭ, часто возникают из гиперплазированного базального слоя эндометрия [95, 107, 217, 294].

Полипы эндометрия классифицируются в зависимости от стромального и железистого компонента, пролиферативной активности эпителия (рис. 2). В зависимости от гистологического строения полипы эндометрия делят на железистые (функционального, базального типа), железисто-фиброзные и фиброзные. Аденоматозные полипы относят к предраковым состояниям слизистой матки.

В соответствии с МКБ-10 (ВОЗ Женева, 1995 г.) выделяют рубрики [96]:

- 85.0 – Железистая гиперплазия эндометрия (кистозная, железисто-кистозная, полипоидная),
- 85.1 – Аденоматозная гиперплазия эндометрия,
- 84.0 – Полипы женских половых органов.

## **Патогенез гиперпластических процессов эндометрия**

Вопросы патогенеза гиперпластических процессов эндометрия остаются спорными. Регуляция пролиферативной активности эндометрия представляет собой сложное взаимодействие гормональных и негормональных факторов [275, 314, 324].

Так как эндометрий является чувствительной гормональнозависимой структурой репродуктивной системы, общепринята точка зрения, что существенное значение в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия имеет воздействие повышенных концентраций эстрогенов. Данная теория получила свое подтверждение в различных клинических исследованиях [38, 81, 273].

Согласно этой концепции, ГПЭ являются проявлением гормонального дисбаланса и возникают в результате [27, 69, 96, 104, 107]:

- нарушенного процесса созревания фолликулов, овуляции, образования желтого тела;
- наличия фолликулярных кист;
- стромальной гиперплазии;



- опухоли тека-клеток;
- гиперплазии коры надпочечников;
- нарушения гонадотропной функции гипофиза;
- неправильного применения эстрогенов;
- изменения в метаболизме гормонов (ожирение, цирроз печени, гипотиреоз).

Эти факты подтверждаются исследованиями Хмельниченко О.К. и др., которые выделили несколько форм гиперэстрогении [94, 121]:

- гиперэстрогения, возникшая в результате воздействия больших доз эстрогенов в нециклическом ритме при увеличениях клеток, продуцирующих эстрогены в яичниках, включая опухоли яичников и надпочечников;
- тканевая гиперэстрогения, которая наблюдается при повышенной рецептивной чувствительности эндометрия при нормальной или пониженной секреции эстрогенов;
- функциональная или метаболическая гиперэстрогения, развивающаяся вследствие расстройства механизмов регуляции секреции эстрогенов или их метаболизма;
- ятрогенная гиперэстрогения в результате лечения большими и длительно вводимыми дозами эстрогенов.

До настоящего времени широко рассматриваются два патогенетических варианта развития ГПЭ, которые предложил Я.В. Бохман [21, 61, 81].

Изначально данная теория была предложена для объяснения развития рака эндометрия, но остается актуальной и составляет основу исследований разных авторов [94]. Согласно этой концепции, существует два патогенетических варианта развития гиперпластических процессов эндометрия.

Основой **первого** патогенетического варианта развития ГПЭ является длительная эстрогенная стимуляция эндометрия при отсутствии антипролиферативного действия прогестерона. Этот механизм развития ГПЭ чаще отмечается у женщин детородного и перименопаузального возраста с ановуляторным менструальным циклом (по типу персистенции фолликула или атрезии фолликулов), а также с нарушениями жирового и углеводного обменов [21, 81, 61, 47, 88, 250]. Ожирение – источник эндогенного образования эстрогена за счёт ароматизации андростендиола и накопления эстрогена в жировой ткани. Оно приводит к увеличению «эстрогенного пула» в организме и, таким образом, стимулирует развитие гиперпластических процессов в тканях-мишенях, особенно в эндометрии. К развитию абсолютной гиперэстрогении приводит повышенная секреция эстрогенов персистирующим фолликулом или фолликулярной кистой. В данном случае происходит длительное нефизиологическое выделение E<sub>2</sub> [1, 21, 61, 81, 103].

При множественной атрезии фолликулов создается волновая секреция эстрогенов на невысоком уровне, но длительное время. Основным фактором, вызывающим пролиферацию эндометрия, является абсолютная или относительная гиперэстрогения при отсутствии антиэстрогенного влияния прогестерона. Основная роль принадлежит длительному монотонному воздействию на эндометрий эстрогенов.

При **втором** патогенетическом варианте может быть нормальный гормональный профиль или отсутствие гормональных воздействий, но при этом из-

меняется реакция эндометрия на обычные гормональные воздействия. В данном случае, эндокринно-обменные нарушения полностью отсутствуют или минимально выражены [21, 61, 81, 173].

Степень влияния гиперэстрогении на органы-мишени определяется не только концентрацией эстрадиола, но и индексом свободного эстрадиола. При ановуляции и взаимосвязанных с ней гормональных и метаболических нарушениях повышается содержание в крови биологически активных эстрогенов и андрогенов из-за снижения концентрации в крови стероид связывающего глобулина [16, 56, 61, 255]. Колебание уровня секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов при ГПЭ достаточно широко (у женщин в репродуктивном и пременопаузальном возрастных периодах экскреция ФСГ чаще повышена, а ЛГ – может быть повышенной и пониженной) [61, 82].

По мнению О.В.Хайта (1990 г.), формирование гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном возрасте происходит в условиях стойкой гиперэстрогении на фоне пониженной продукции прогестерона что может быть обусловлено нарушением овуляции любой этиологии, приводящей к развитию абсолютной или относительной гиперэстрогении на фоне отсутствия или недостаточного антиэстрогенного влияния прогестерона [94].

Имеются данные о патогенетической роли локальной гиперэстрогении в развитии гиперпластических процессов эндометрия. Установлено, что для полноценной пролиферации и клеточного метаболизма необходимо воздействие определенных концентраций как эстрадиола, так и прогестерона. Условиями для развития секреторных изменений в неизменном пролиферирующем эндометрии являются: циклическое возрастание уровня прогестерона и сохранение уровня эстрадиола в маточном кровотоке не ниже 100 нг/мл. В свою очередь, нарушение баланса в “системе” эстрогены–прогестерон приводит к торможению процессов структурной подготовки клеток эндометрия к воздействию гестагенов. Приведенные данные объясняют феномен развития ГПЭ у больных с ановуляторными менструальными циклами на фоне выраженной гипоестрогении [94, 178].

В разные годы разными исследователями (А.Н.Стрижаков и соавт., 1987 г.; В.А. Лебедев, 1988 г.; Л.В.Адамян, 1991 г.; Н.И.Кондриков, 1991 г.) доказана возможность развития ГПЭ в условиях сохраненных гормональных соотношений, особенно у пациенток репродуктивного возраста. Обнаружено существование очаговой гиперплазии и железисто-фиброзных полипов на полноценном функционирующем эндометрии у женщин репродуктивного возраста с неизменным гормональным статусом [27, 94].

Это также подтверждается исследованиями Хохловой И.Д. и соавт. (1999), которые выявили достоверное повышение уровня эстрадиола и прогестерондефицитное состояние в 67% наблюдений; а остальных случаях содержание их было в пределах нормы. Исследования Матасовой Е.И. (1994) утверждают, что у 25% больных ГПЭ развиваются на фоне нормального уровня прогестерона, у 27,3% – сниженного.

Существует точка зрения (Сергеев П.В. и соавт. (1996)), что активную роль в синтезе ферментов, контролирующих клеточный метаболизм, играет эстрадиол. Установлено, что одним из ранних эффектов эстрогенов (эстрадиола

- E<sub>2</sub> и эстриола - E<sub>3</sub>) является быстрый актиномицин Д-независимый выброс простагландинов эндометрием матки. А числу поздних эффектов E<sub>2</sub> на матку, особенно при многократном введении, относят стимуляцию в ней пролиферативных процессов.

Способность сенсибилизировать матку к стимулирующему влиянию прогестерона, увеличивая концентрацию прогестероновых рецепторов – является важным свойством E<sub>2</sub>. Эстрогены также стимулируют биосинтез ряда белков в печени [234].

Среди дисгормональных состояний, обуславливающих развитие гиперпластических процессов, выделяют также нарушения физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модулятором действия эстрогенов на клеточном уровне [94].

Другие исследователи считают важным моментом патогенеза ГПЭ наличие у пациентки метаболических расстройств [33]. Необходимо отметить, что этот механизм редко имеет самостоятельное значение и является дополнительным усугубляющим фактором. **Метаболическая форма** гиперэстрогении, как сказано выше, связана с повышенным образованием эстрогенов из липидов при ожирении (гиперлипидемии). Данный механизм редко имеет самостоятельное значение, а чаще всего выступает как дополнительный фактор, усугубляющий ГПЭ при СПКЯ. Комплекс эндокринно-обменных нарушений, свойственных ожирению, не компенсированных после излечения ГПЭ, создает условия для развития рецидивов заболевания. Поэтому, в настоящее время установлено, что существенным фактором риска развития гиперпластических процессов в эндометрии является наличие у женщины метаболических нарушений. Исследователи различных специальностей сформулировали концепцию метаболического синдрома, согласно которой ожирение преимущественно андроидного типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, а также активация системы гемостаза являются звеньями единой цепи обменных расстройств [84]. Ведущими моментами расстройств являются инсулино-резистентность и гиперинсулинемия, развивающиеся вследствие селективного нарушения чувствительности периферических тканей к инсулину. По мере прогрессирования метаболического синдрома у больных могут развиваться артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз и сахарный диабет 2-го типа [33, 104].

Гепатобилиарная патология играет определенную роль в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия, т.к. может стимулировать хроническую гиперэстрогению вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени. Хронические холециститы, гепатиты, дискинезия желчных путей являются у трети больных с гиперплазией эндометрия [94].

Развитие гиперпластических процессов эндометрия некоторые ученые связывают с дисфункцией коры надпочечников, т.к. андрогены надпочечников способны оказывать влияние на гормонально-чувствительные ткани как путем периферической конверсии в эстрон, так и при прямом контакте с соответствующими рецепторами [94].

Получены данные о сниженном содержании циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который является посредником действия гормонов на кле-

точном уровне, а также о низкой активности некоторых ферментов, ограничивающих эстрогенный эффект в тканях-мишенях, в гиперплазированном эндометрии, миоматозных узлах. Данные факты могут быть косвенным подтверждением изменений в соотношении стероидных гормонов с преобладанием влияния эстрогенов [100].

Большую роль, по современным данным, в развитии ГПЭ играет состояние рецепторного аппарата эндометрия, нарушение гормон-рецепторных отношений [25, 51, 177, 265]. Многими учеными доказано влияние стероидных гормонов на генетический аппарат клетки, которое осуществляется при участии рецепторов. А преимущественным местом локализации рецепторов является клеточное ядро [98, 293]. Взаимодействие гормон-рецепторного комплекса с ядерными акцепторными участками обеспечивает «ответ» клетки на гормональный сигнал путём изменения генной экспрессии, вызывая увеличение скорости транскрипции.

Известно, что пусковым моментом в реализации гормонального эффекта является взаимодействие и образование комплекса гормона со специфическими рецепторами клеточной поверхности и цитоплазмы [160, 172, 262].

Установлено, что для стероидов каждого класса в клетке-мишени имеются соответствующие рецепторные системы. Несмотря на особенности рецепторов стероидов различных классов, отмечаются общие черты их функционирования. Это заключается в следующем: на плазматических мембранах компетентных клеток существуют рецепторы, которые отвечают за специфическое «узнавание» и связывание тропного гормона, а также за преобразование гормонального сигнала на уровне мембраны. Проникновение стероида в клетку происходит путём диффузии.

После связывания гормона цитозольные рецепторы подвергаются трансформации (активации), в комплексе со стероидом они проникают в ядро клетки и локально изменяют (как правило, стимулируют) процессы транскрипции, посттранскрипционные модификации белков [262, 297].

Количество цитоплазматических рецепторов зависит от содержания соответствующего гормона в крови и от концентрации стероидов других классов. К примеру, эстрадиол увеличивает синтез как рецепторов эстрадиола, так и рецепторов прогестерона. А прогестерон не только уменьшает синтез рецепторов эстрадиола, но и ингибирует связывание рецепторов эстрадиола с эстрадиолом [102, 206]. Повышение концентрации прогестерона в клетке приводит к снижению цитозольных и параллельному увеличению количества его ядерных рецепторов.

Содержание рецепторов стероидных гормонов в ткани эндометрия при различных вариантах ГПЭ колеблется в широких пределах [36, 92, 108, 169, 213, 206, 222].

Например, доказано, что при железистой гиперплазии эндометрия и аденокарциноме эндометрия существует корреляция между возрастающей степенью пролиферации и подъёмом коэффициента рецепторы эстрадиола/рецепторы прогестерона [172]. Также выявлен высокий уровень рецепторов эстрадиола при железистой гиперплазии и аденоматозе эндометрия [222, 267].

При исследовании экспрессии мРНК  $\alpha$ -рецепторов эстрогенов в соскобах эндометрия женщин с простой, сложной, атипической гиперплазией и аденокарциномой эндометрия, а также в неизмененном эндометрии в фазе пролиферации установлено, что развитие гиперплазии эндометрия без атипии, атипической гиперплазии эндометрия и аденокарциномы, сопровождается увеличением количества мРНК  $\alpha$ -рецепторов эстрогенов [177].

Было показано, что уровень рецепторов эстрадиола и прогестерона при предраковых состояниях эндометрия, таких как атипическая гиперплазия эндометрия, отличается от такового при аденокарциноме эндометрия.

В свою очередь, при атипической гиперплазии эндометрия концентрация рецепторов эстрадиола и рецепторов прогестерона значительно возрастает по сравнению с неизмененным эндометрием и железистой гиперплазией соответственно.

Высокий уровень рецепторов прогестерона при атипической гиперплазии эндометрия выявили в своих исследованиях Press M.F. и др., Henrik C.J. и др.

Другие работы показали тенденцию к снижению уровня рецепторов эстрадиола при появлении признаков атипии [25, 93, 223].

Рудакова Е.Б. и Летучих А.А. показали [95], что рецепторы эстрадиола и рецепторы прогестерона определялись у каждой второй больной с атипической и железистой гиперплазией; высокая концентрация рецепторов определялась при полипах эндометрия у 96% пациенток. В других исследованиях рецепторы прогестерона были обнаружены у каждой второй пациентки с аденоматозом, так же, как и в эндометрии стадии пролиферации здоровых женщин [91, 92, 227]. Но их средний уровень при аденоматозе эндометрия был существенно ниже, чем в пролиферативном эндометрии. Рецепторы эстрадиола были выявлены только у 16,1% пациенток с аденоматозом эндометрия и у 25% больных с отсутствием патологии эндометрия, а концентрация их колебалась в очень широких пределах. Низкий уровень экспрессии рецепторов прогестерона и рецепторов эстрадиола по сравнению с данными, полученными в других исследованиях, наблюдался и у пациенток с аденоматозом и в группе контроля. Это может быть связано с длительным течением заболевания и многократными курсами гормонотерапии, которая проводилась как с целью регуляции менструального цикла и лечения бесплодия, так и для лечения гиперплазии эндометрия.

Ну К. и др. оценили экспрессию  $\alpha$ -рецепторов эстрогенов и  $\beta$ -рецепторов эстрогенов при ГПЭ и аденокарциноме эндометрия. Экспрессия  $\alpha$ -рецепторов эстрогенов увеличивалась от фазы пролиферации до простой и сложной гиперплазии, в то время как экспрессия  $\beta$ -рецепторов эстрогенов значительно не изменялась. При атипической гиперплазии эндометрия и аденокарциноме, экспрессия как  $\alpha$ -рецепторов эстрогенов, так и  $\beta$ -рецепторов эстрогенов была значительно снижена. Авторы полагают, что  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторы эстрогенов играют важную роль в развитии ГПЭ и аденокарциномы эндометрия и могут использоваться как прогностические маркеры данной патологии [258].

Таким образом, в настоящее время существует большое количество противоречивых исследований, которые показали важное значение концентрации рецепторов к эстрогенам и прогестерону в опухолях эндометрия, что может

быть использовано в качестве одного из прогностических показателей опухолевого роста [134, 283, 295, 185, 319].

Выявление тех или иных отклонений в рецепторном статусе эндометрия при его различных гиперпластических изменениях ставит перед исследователями и врачами довольно сложный вопрос о том, являются ли обнаруживаемые изменения результатом отклонения в гормональном статусе женщины, или они генетически детерминированы. По результатам некоторых исследований, у большинства обследованных больных имеет место гормон-независимое развитие гиперпластического процесса [249]. Можно предположить, что функция рецепторов и гормоночувствительность гиперплазированного эндометрия находятся под влиянием эндо- и экзогенных факторов: состояние эндокринной системы, генетической предрасположенности, перенесенных и сопутствующих генитальных и экстрагенитальных заболеваний, физических, химических и других факторов внешней среды, действующих на слизистую оболочку матки и на организм в целом. Доказано отрицательное влияние на состояние рецепторной системы эндометрия травмы, обусловленной абортми и патологическими родами, и воспалительных процессов эндометрия [98, 261]. Заслуживает пристального внимания возможность определения всех видов рецепторов стероидных гормонов в эндометриальной ткани, существенно повышающего точность прогноза в отношении эффекта гормонального лечебного воздействия.

В патогенезе полипов эндометрия важная роль также принадлежит нарушениям в системе гормон-рецептор, в соответствии с данными, полученными при изучении рецепторного аппарата эндометрия в норме и при патологических его изменениях [27, 93].

Направления науки в изучении патогенеза различных заболеваний основаны на современных представлениях о том, что клетки трех основных регуляторных систем организма (нервной, иммунной и эндокринной) синтезируют идентичные сигнальные молекулы, обеспечивающие межклеточные взаимодействия. К таким молекулам относят пептидные гормоны, биогенные амины, полиненасыщенные жирные кислоты, цитокины и другие. Структурно-функциональной основой единой сигнальной регуляции является диффузная нейроиммуноэндокринная система, в состав которой входят клетки APUD-серии (Amine precursor uptake and decarboxylation), аминэргические и пептидэргические нейроны и гормонопродуцирующие иммунокомпетентные клетки [87]. В 1938 г. F. Feyter сформулировал концепцию паракринной системы, или диффузной эндокринной системы. Морфологическая ее сущность заключается в том, что эпителиальная ткань слизистой оболочки ЖКТ, воздухоносных путей, легких и других органов содержит диффузно расположенные клетки, гормоны которых оказывают как местные (паракринные), так и дистанционные (эндокринные) влияния на различные структуры органов. В 1990 г. Ag. Pearse предложил объединить ряд эндокринных клеток, обладающих выраженным моноаминэргическим типом метаболизма, в единую так называемую APUD-систему. Данные литературы свидетельствуют об участии APUD-системы как в физиологических процессах в организме для коррекции нарушений гормонального статуса больных, так и при патологии [53, 87].

Широкая серия работ по поиску подобных клеток в различных органах, привела к созданию учения о клетках APUD-серии. Перечень активных пептидов, общих для мозга и клеток APUD-системы, быстро увеличивается.

В настоящее время известно около 30 типов клеток APUD-системы. Спектр продуцируемых ими биогенных аминов и пептидных гормонов очень широк. Наличие большого количества апудоцитов не только в периферических, но и в иммунокомпетентных органах, химическая общность действия основных регуляторных систем позволяют говорить о том, что APUD-система – одна из систем реагирования, контроля и защиты организма, играющая важную роль в системе гомеостаза. В неизменной и атрофичной слизистой тела матки апудоциты или отсутствуют, или содержатся в низких концентрациях, в то время как при диффузной гиперплазии и аденокарциноме их уровень возрастает в 5 и 20 раз соответственно [87].

В эндометрии, содержащем апудоциты (клетки APUD-системы), продуцируются некоторые пара- и аутокринные факторы, такие как [38, 54]:

- **Липиды**
  - Простагландины
  - Тромбоксан
  - Лейкотриены
- **Цитокины**
  - Интерлейкин-1 $\alpha$
  - Интерлейкин-1 $\beta$
  - Интерлейкин-6
  - Интерферон
  - Колонистимулирующий фактор – 1
  - TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли)
  - LIF (фактор, ингибирующий лейкемию)
- **Пептиды**
  - Пролактин
  - Релаксин
  - Эндорфин
  - Эндотелин-1
  - Энзимы (протеазы и др.)
  - Фибронектин
  - Утероглобин
  - Липокортин-1
  - Интегрин
  - PHLF (фактор, подобный паратгормону)
  - EGF (эпидермальный фактор роста)
  - TGF- $\alpha$  (трансформирующий фактор роста альфа)
  - TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста бета)
  - PDGF (эндотелиогенный фактор роста)
  - IGF-I (инсулиноподобный фактор роста – I)
  - IGF-II (инсулиноподобный фактор роста – II)
  - IGFBP 1-6 (шесть IGF связывающих протеинов)
  - FGF (фибробластогенный фактор роста)

➤ VEGF (фактор роста эндотелия сосудов)

Наиболее изученными являются:

**Эндотелин-1** продуцируется клетками эндотелия сосудов, железистого эпителия и стромы. Продукция этого фактора регулируется уровнем трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ), а также интерлейкина-1 $\alpha$ . Эндотелин-1 является сильным вазоконстриктором, способствующим прекращению менструального кровотечения. Данный фактор стимулирует митозы, способствует регенерации эндометрия, усиливает продукцию NO и простагличина, которые, в свою очередь, являются вазодилататорами, уравнивающими и прекращающими чрезмерную вазоконстрикцию [38, 87].

**Простагличины** продуцируются клетками эпителия и стромы. Их продукция регулируется уровнем эстрогенов, и, в незначительной степени, прогестерона. Максимальная продукция простагличидинов отмечается в поздней стадии фазы секреции. Физиологическим эффектом, который вызывает в основном простагличидин F<sub>2</sub> $\alpha$ , являются сокращения миометрия. Он является вазоконстриктором, способствует агрегации тромбоцитов. PgE<sub>2</sub> является вазодилататором [38, 87].

В последние годы получены новые данные об участии некоторых факторов роста в механизмах развития ГПЭ [52, 91, 186, 188, 220, 252, 230, 308, 313]. Ростовые факторы обеспечивают митогенные сигналы, способные стимулировать деление и дифференцировку различных клеток, в том числе, эндометрия. Факторы роста стимулируют процесс клеточного деления, взаимодействуя с собственными рецепторами, расположенными на мембране клеток. С одной стороны, продукция ряда факторов роста стимулируется эстрогенами, а с другой, некоторые факторы роста способны имитировать многие эффекты эстрогенов [87].

Определение на локальном уровне спектра и количества факторов роста, относящихся к регуляторным агентам короткорангового действия, может иметь определенное диагностическое значение при гиперпластических процессах эндометрия, но практически не исследовано.

**TGF- $\alpha$  (трансформирующий фактор роста альфа)** — стимулирует пролиферацию клеток эпителия.

**IGF-I (инсулиноподобный фактор роста – I)** – усиливает рост клеток эндометрия.

**IGF-II (инсулиноподобный фактор роста – II)** – усиливает секреторную трансформацию эндометрия.

**VEGF (фактор роста эндотелия сосудов)** – стимулирует неопангиогенез, повышает сосудистую проницаемость. Неопангиогенез облегчает регенераторные возможности и пролиферацию эндометрия.

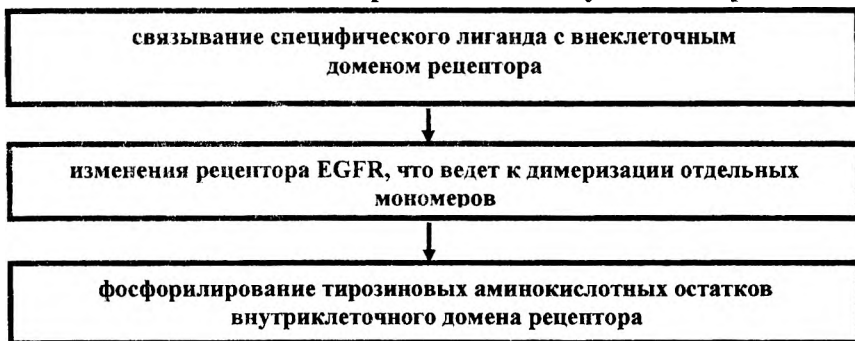
**EGF (эпидермальный фактор роста)** – является интенсивным стимулятором клеточной пролиферации, обладает онкогенным эффектом.

Эпидермальный фактор роста является основным ростовым фактором, который стимулирует патологический рост клеток. Мишень действия данного фактора в клетках – его рецептор (EGFR или HER1) – трансмембранный гликопротеин, экспрессирующийся на поверхности как нормальных, так и трансформированных эпителиальных клеток.



Кроме EGFR, к семейству рецепторов EGF относятся такие рецепторные белки, как c-erbB2 (известный более как рецептор HER2/neu), c-erbB3 (HER3) и c-erbB4 (HER4). Все они кодируются протоонкогенами семейства c-erb и поэтому иногда называются erb-рецепторами [129, 271, 335].

### **Активация EGFR происходит следующим образом:**



В результате активации EGFR запускается внутриклеточный каскад, передающий сигнал от клеточной поверхности к ядру. Ядерные факторы транскрипции являются конечными эффекторами сигнального каскада. Они прямо или опосредованно стимулируют экспрессию генов, которые контролируют дифференцировку, пролиферацию, апоптоз, адгезию и клеточную подвижность. Это гены, кодирующие как EGFR, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), так и многие другие белки [129].

В последние годы много исследователей изучают участие факторов роста в физиологии и патологии локального регулирования эндометрия. Несмотря на это, данные о роли ростовых факторов при ГПЭ противоречивы.

Среди наиболее активных и экспериментально изученных факторов роста можно выделить эпидермальный (EGF), трансформирующий (TGF), инсулиноподобный (IGF). При ГПЭ наблюдается изменение их концентрации в плазме крови. Средний уровень содержания EGF у здоровых женщин в 3 раза ниже, чем у пациенток с аденоматозной ГПЭ. EGF и TGF взаимодействуют с общими EGF-рецепторами. Вне зависимости от фазы менструального цикла EGF-рецепторы выявляются не только в железистом эпителии, но и в клетках стромы эндометрия. Показано, что количество EGF-подобных пептидов ниже в лютеиновую фазу менструального цикла, чем в фолликулиновую. Ингибирующим действием на клеточную пролиферацию обладает трансформирующий фактор роста-3. Концентрация его в эндометрии увеличивается в фазе секреции [129, 308].

EGF, связываясь со специфическими рецепторами, обуславливает митотическую активность эндометриальных клеток, т.е. их пролиферацию. Это позволяет предположить, что развитие гиперплазии эндометрия у большинства пациенток происходит в присутствии EGFR, но без существенного повышения их концентрации, как это наблюдается при раке эндометрия. Средний показа-

тель концентрации EGF, по данным разных авторов, у пациенток с аденоматозом значительно ниже, чем при раке эндометрия. При ГПЭ концентрация  $\beta$ -TGF повышается в сравнении с пролиферативным эндометрием. Обнаружен фактор роста фибробластов, обладающий ангиогенной активностью и способствующий неоваскуляризации, т.е. росту новых капилляров не только в эндометрии, но и в опухолевой ткани [167, 173].

В ткани эндометрия также обнаружен инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), который тоже участвует в процессе роста клеток и их дифференцировке [296, 311]. IGF-1 и инсулин участвуют непосредственно и опосредованно в гормонально обусловленных пролиферативных процессах эндометрия. Важное значение в патогенезе ГПЭ имеют метаболические нарушения, связанные с ожирением. Кроме того, в клетках жировой ткани возможно превращение андростендиона в эстрон, учитывая наличие ароматазных ферментных систем. Поэтому у пациенток с ожирением происходит не контролируемый гонадотропинами синтез эстрогенов. В сочетании с развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, сопровождающих ожирение, изменяется также и яичниковый стероидогенез. При гиперинсулинемии инсулин взаимодействует не только с собственными рецепторами, но начинает связываться с рецепторами IGF-1. Это приводит к развитию яичниковой гиперандрогении и ановуляции [81, 129, 186].

Механизм действия инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и инсулина на яичниковый стероидогенез сводится к [61]:

- прямому действию на стероидогенные ферменты;
- синергизму между инсулином и ЛГ;
- увеличению выброса ЛГ;
- увеличению количества рецепторов к ЛГ;
- усилению ЛГ-зависимого синтеза андростендиона в тека- и стромальных клетках.

Кроме того, в условиях гиперинсулинемии уменьшается выработка в печени стероид связывающего глобулина, а также белков, которые связывают IGF-1. Это приводит к увеличению концентрации свободного, биологически доступного IGF-1 и эстрадиола, а значит, усиливается их пролиферативный эффект на эндометрий. В свою очередь, инсулин, взаимодействуя с рецепторами IGF-1, напрямую стимулирует клеточную пролиферацию в слизистой оболочке тела матки.

Erdem O. и соавт исследовали экспрессию VEGF и CD 34 при ГПЭ, аденокарциноме и в фазе пролиферации. Экспрессия VEGF была значительно выше при гиперплазии эндометрия и аденокарциноме, чем в пролиферативном эндометрии. Хотя экспрессия VEGF была выше при ГПЭ и аденокарциноме, не получено коррелятивных взаимосвязей с другими маркерами ангиогенеза. При исследовании CD 34 никаких различий в исследуемых группах не было найдено [231].

В последние годы появились публикации, что развитие гиперплазии эндометрия возможно не только в результате повышенной пролиферации клеток, но и вследствие нарушения механизмов их программированной гибели [61].

Смерть клетки как естественный запрограммированный природой процесс впервые была описана в 1972 году J.F.R. Кегг и соавт. (1972), которые предложили термин «апоптоз» (с греч. *apoptosis* – опадание листьев). Апоптоз – это форма клеточной смерти, которая определена морфологическими и биохимическими характеристиками и приводит к эффективной элиминации клеток из ткани без возникновения воспалительного ответа [67, 68, 301].

Апоптоз – генетически регулируемая, морфологически определяемая форма гибели клетки, которая *in vitro* может быть запущена многими физиологическими и патологическими факторами. Такой важный внутриклеточный процесс часто инициируется во время нормального жизненного цикла клетки с целью поддержания гомеостаза в организме [67, 73, 130, 154]. Проблема исследования молекулярных механизмов запрограммированной гибели клетки стала в последние годы одной из самых трудных и актуальных в медицине [113]. Установлено, что апоптоз осуществляется и контролируется генетическими, иммунными, гормональными и другими механизмами. Но начальные, пусковые явления процесса остаются малоизученными [68].

Апоптоз вызывается внутренними (повреждение ядерной ДНК) или внешними (цитокины, глюкокортикоиды, Fas-лиганд,  $Ca^{2+}$  и др.) сигналами. Внутриклеточно передается с помощью сигналпередающих внутриклеточных белков [67, 145].

Программированная клеточная смерть может быть разделена на три фазы:

- активация сигнала – индукция апоптоза;
- регуляция и выполнение – эффекторная фаза;
- структурное клеточное повреждение.

Морфологическими признаками апоптоза служат:

- изменения клеточной мембраны;
- распад клеточного ядра;
- уплотнение хроматина и фрагментация ДНК.

Макрофаги и другие фагоцитирующие клетки распознают и быстро удаляют клетки, подвергающиеся апоптозу, при этом не происходит изменений архитектоники ткани, и отсутствует воспалительный процесс.

Кроме того, апоптоз контролируется содержанием продуктов генов, таких как p-53, c-erbB-2 и bcl-2 протеины. Установлено, что апоптоз активизируется путем взаимодействия рецепторов семейства TNF (TNF-R1, Fas-R) со специфическими лигандами (TNF-а, FasL). Ингибиторами апоптоза являются протонкоген bcl-2, ген p53, Bax [67, 153]. На 18 хромосоме локализованы Bcl-2 (B cell lymphoma/leukemia-2) гены. От них зависит, подвергнется ли клетка необратимому апоптозу [201].

Морфологические изменения, которые наблюдали J.F.R. Кегг и соавт. (1972) в апоптотических клетках, являются результатом расщепления белков цитоскелета и ядерной оболочки каспазами (цистеиновыми протеазами) [67]. В клетке каспазы синтезируются в форме латентных предшественников – проферментов, называемых прокаспазы. По выполняемой каспазами функции их можно разделить на две основные группы: инициаторные каспазы и эффекторные каспазы. На этапе активации иницирующих прокаспаз жизнь клетки еще

можно сохранить. После того, как каспазы из первой группы активируют эффекторные каспазы, процесс, запущенный программой смерти, оказывается необратимым.

Впервые апоптоз в эндометрии человека начали исследовать D. Horwood, D.A. Levison в 1976.

К настоящему времени доказано, что апоптоз поддерживает клеточный гомеостаз в течение менструального цикла путем элиминации стареющих клеток из функционального слоя эндометрия матки во время поздней секреторной фазы цикла и фазы десквамации [67, 68]. Проллиферативные процессы в эндометрии возникают на фоне прогрессирующего снижения способности клеток к апоптозу. Признаки апоптоза в эндометрии не наблюдаются в фазу пролиферации и до середины фазы секреции. Через 3-5 дней после пика прогестерона в середине лютеиновой фазы интенсивность процессов апоптоза увеличивается, а затем происходит постепенное распространение процесса на все клеточные компоненты функционального слоя с достижением максимального уровня апоптоза за 2 дня до начала менструации [197]. А ишемия, возникающая из-за спазма спиральных артерий перед началом менструации, является одним из возможных механизмов ускорения апоптоза [146].

Как описано Kikawa K. и соавт. (1996), клетки базального слоя не подвергаются апоптозу ни в одну из стадий менструального цикла.

Соховой З.М. и соавт. установлено, что в основе гиперпластических и неопластических заболеваний эндометрия лежат нарушения процессов апоптоза и связанные с ними патологические изменения клеток [113].

Кроме того, при изучении апоптоза при ПИЭ установлена взаимосвязь между выраженностью степени гиперплазии эндометрия и снижением экспрессии маркеров апоптоза [153]. Так, при простой гиперплазии эндометрия без атипии апоптотический индекс несколько выше, при атипической гиперплазии – в 2,5 раза выше в сравнении с индексом апоптоза в фазу пролиферации.

До настоящего времени механизмы апоптоза в эндометрии женщины еще полностью не изучены, остается предметом споров роль белков, участвующих в процессах апоптоза (bcl-2, Вах и P53) в неизмененном эндометрии и при развитии патологических состояний [152, 207, 197].

Описано, что гиперпластические и неопластические процессы в слизистой оболочке матки возникают на фоне прогрессирующего снижения способности клеток к апоптозу, за счет изменения баланса проапоптогенных и антиапоптогенных белков, это приводит к уменьшению степени деградации ДНК, и как следствие, к превалированию процессов пролиферации и гиперплазии [152, 153, 154, 155, 226, 300].

Существуют литературные данные об экспрессии белковых продуктов гена bcl-2 в эндометрии человека. Известно, что bcl-2 – только один член этого семейства, состоящего из многочисленных белков, гомологов bcl-2. Другие члены bcl-2 семейства генов, возможно, играют важную роль в регулировании апоптоза при помощи механизмов, которые являются противоположными или комплементарными действию bcl-2. Члены данного семейства взаимодействуют через гомодимерные или гетеродимерные ассоциации так, что восприимчивость клеток к потенциальному апоптотическому стимулу может быть опреде-

лена степени проапоптотических и антиапоптотических воздействий представителей этой группы белков, находящихся в клетке в данное время [152, 153, 154, 226, 300].

Экспрессия белка bcl-2 контролируется стероидными гормонами, концентрация которых меняется в зависимости от фазы менструального цикла [228, 318]. Кроме того, выявлены корреляционные взаимосвязи между концентрацией белка bcl-2 и изменением концентрации рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии. Доказано наличие циклических изменений bcl-2 протеина, свидетельствующих о пике апоптоза в позднюю стадию секреции. Уровень экспрессии bcl-2 высокий только при простой гиперплазии эндометрия без атипии. Тогда как при атипической гиперплазии и аденокарциноме эндометрия в сравнении с нормальным пролиферативным эндометрием экспрессия антиапоптотического белка bcl-2 снижается [187]. По данным ряда ученых, при гиперплазии эндометрия отмечается гетерогенность экспрессии bcl-2 и более высокий уровень этого белка – ингибитора апоптоза – по сравнению с секреторным эндометрием [153].

Уровень белка Вах, который способствует апоптозу, низкий в пролиферативном эндометрии и повышается в фазу секреции. Отмечено, что иммунореактивность белка Вах значительно выше при эндометриальной карциноме, чем при гиперплазии [152, 155].

При ГПЮ увеличивается уровень Ki67, маркера клеточной пролиферации [226, 268].

Продуктом гена-супрессора является белок p53, который представляет собой ядерный транскрипторный фактор со многими функциями, включающими блокирование прохождения клеток по митотическому циклу и индукцию апоптоза. В норме ген p53 функционирует как «молекулярный полицейский», осуществляющий защиту генома. Нарушения процессов апоптоза наступают в том случае, если ген p53 теряет свои функции. Это может произойти в условиях патологии, когда в результате мутации гена p53 образуется его мутантный аналог - mtp53. Мутация p53 приводит к нарушению внутриклеточных механизмов регуляции клеточного цикла и не дает реализоваться апоптозу, чем способствует опухолевому росту. Белок p53 постоянно синтезируется в клетках, но является короткоживущим белком. Мутации гена p53 ведут к «сверхэкспрессии» этого белка, которые иммуногистохимическим путем выявляются с помощью анти-P53 антител. Считается, что положительная иммуногистохимическая реакция зависит только от наличия продуктов мутантного типа гена p53. В связи с этим не удалось выявить экспрессию этого белка ни в одну из фаз нормального менструального цикла [159, 207, 300].

В таблице 6 приведены варианты экспрессии маркеров апоптоза при различных видах патологии эндометрия.

Кроме того, нельзя забывать о механизме Fas-опосредуемого апоптоза. Ключевой молекулой, запускающей Fas-опосредуемый апоптоз, является Fas-рецептор (синонимы APO-1/CD-95) – трансмембранный гликопротеин 1 типа, индуцирующий апоптоз в клетке после взаимодействия с Fas-лигандом. Причиной устойчивости опухолевых клеток к Fas-зависимому апоптозу может быть повышенная продукция ими растворимого Fas-антигена (sFas-антигена),

который является продуктом альтернативного сплайсинга полноразмерной молекулы Fas и способен ингибировать Fas-опосредованный апоптоз. Повышенный уровень sFas наблюдается при гепатоцеллюлярной карциноме, раке молочной железы, колоректальном раке, причем у больных с генерализованной формой заболевания концентрация sFas выше по сравнению с его уровнем при локализованной опухоли [77, 233].

Таблица 6

**Маркеры апоптоза при различных видах патологии эндометрия**

Маркеры апоптоза	Нормальный эндометрий	Простая ГПЭ	Сложная ГПЭ без атипии	Сложная ГПЭ с атипией
p-53	не определяется	не определяется	определяется	наиболее высокий уровень
c-erbB-2	не определяется	определяется редко	определяется чаще	наиболее высокий уровень
bcl-2	снижается от пролиферативной фазы к фазе секреции	выше, чем в нормальном пролиферативном эндометрии	выше, чем в нормальном пролиферативном эндометрии	может снижаться, что указывает на автономность процесса

Необходимо отметить, что кроме вышеописанных маркеров апоптоза, таковыми могут служить HLDF (Human Leukemia Differentiation Factor), PTEN (phosphatase and tensin homolog), которые активно изучаются в последнее время. HLDF играет важную роль в процессе апоптоза, поскольку как сам фактор HLDF, так и его ДНК-гидролизующий фрагмент принимают участие в процессах запрограммированной гибели клеток. Антитела к фактору HLDF также можно расценивать как маркеры апоптоза в нормальном менструальном цикле и при патологических внутриматочных процессах. Экспрессия HLDF в цитоплазме эпителиоцитов позволяет оценить ранние стадии апоптоза перед появлением первых морфологических симптомов. Антитела к фактору HLDF могут использоваться как новый иммуногистохимический маркер для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных внутриматочных процессов [343].

PTEN – ген, контролирующий пролиферацию клеток, их дифференцировку и апоптоз. Мутации в гене PTEN приводят к развитию опухолей, что обнаруживается во многих новообразованиях. Белок, кодируемый этим геном, является фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат-3-фосфатазой. Белок содержит тензин-подобный домен в качестве каталитической части и является белковой тирозиновой фосфатазой. В отличие от других белковых тирозиновых фосфатаз, этот белок преимущественно дефосфорилирует фосфоинозитидные субстраты. Снижает внутриклеточный уровень фосфотидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3), а также подавляет сигнальный путь Akt/протеинкиназы B. Белок PTEN содержит фосфатазный домен и C2-домен: фосфатазный домен содержит активный сайт связывания, который и осуществляет ферментативную

функцию белка, C2-домен осуществляет прикрепление к фосфолипидной мембране. PTEN взаимодействует с мембрано-связанным PI3 и дефосфорилирует его. PTEN является частью сигнального пути, который останавливает клеточное деление и индуцирует апоптоз. Это предотвращает бесконтрольный рост клеток и развитие онкологического процесса. Есть данные о том, что PTEN участвует в миграции и адгезии клеток. При развитии опухолей, мутациях и делециях PTEN, белок теряет свою ферментативную активность, что приводит к пролиферации клеток и снижению гибели клеток. Потеря PTEN чаще всего сопровождается активацией фосфоинозитол-3-киназы.

Данные разных авторов о роли PTEN в развитии ГПЭ разноречивы [229, 241, 263, 321, 322, 277, 366]. Например, сравнивался уровень экспрессии PTEN, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-I) в фазу пролиферации, при сложной атипической гиперплазией эндометрия и аденокарциноме. Установлено, что снижение экспрессии PTEN и увеличение рецепторов IGF-I (IGF-IR) при ГПЭ могут быть независимыми событиями, которые дают начало дополнительной активации IGF-I и увеличивают вероятность развития ГПЭ и аденокарциномы. Экспрессия PTEN значительно меньше при гиперплазии и аденокарциноме в сравнении с пролиферативным эндометрием.

В связи с этим можно предположить, что изучение содержания sFas у больных ГПЭ позволит выяснить его взаимосвязь с основными клинико-морфологическими критериями заболевания и прогнозом.

Сегодня претерпели ряд изменений представления о патогенезе онкологических заболеваний, основанные на постулатах клонально-селекционной теории Ф. Бернета о чужеродности злокачественных новообразований и иммунном надзоре по отношению к опухоли. Показано, что опухолевая регрессия не является результатом иммунного ответа на опухоль. Считается, что в определенных обстоятельствах иммунная система не только не отторгает опухоль, но участвует в ее развитии. Согласно современным представлениям, злокачественные новообразования являются формой патологии, которая сопровождается принципиальными искажениями механизмов контроля пролиферации и дифференцировки клеток. Установлено, что у онкологических больных имеют-ся дисфункции клеточного звена иммунной системы в виде [11]:

- нарушения антигенпредставляющей функции дендритных клеток и эффекторной функции Т-лимфоцитов;
- уменьшения пролиферативного индекса и экспрессии  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц рецептора интерлейкина 2;
- нарушения баланса «проопухолевых», «противоопухолевых» и «регуляторных» цитокинов.

Особую актуальность это приобретает в свете современных представлений о патогенезе гиперпластических процессов эндометрия, которые не ограничиваются «традиционными» концепциями «гиперэстрогении». На сегодняшний день все более значимой становится теория о «воспалительном» генезе, согласно которой происходит искажение реализации действия эстрогенов на эндометрий и угнетение функции активности нейтрофилов, приводящей к иммунному дисбалансу. Длительные морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке тела матки, обусловленные воспалительным про-

цессом, могут приводить к патологической дифференциации в структурах центральной нервной системы, регулирующих деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и функции системы иммунитета [94].

Но многие авторы рассматривают возможность “воспалительного” механизма развития ГПЭ только у женщин в постменопаузе. Например, Табакман Ю.Ю. и соавт. показали, что каждый трофичный орган легко подвержен влиянию неспецифических раздражителей, так как является тканью со сниженной или отсутствующей функцией. В то же время неспецифический раздражитель может вызвать формирование как очаговой пролиферации, так и диффузной гиперплазии эпителия и стромы. Раздражителем такого рода может явиться любой фактор, способный возбудить воспалительную реакцию, тогда как для инфекционного фактора тонкий атрофичный эндометрий – хорошая питательная среда. При длительно текущем воспалении развиваются фиброз стромы и гиалинизация волокон, из-за блокады выводных протоков в железах эпителия образуется кистозное расширение [94].

Состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у больных с длительно текущим хроническим эндометритом в репродуктивном периоде изучила Т.В. Попова.

В соответствии с другой точкой зрения, в воспаленной слизистой оболочке тела матки нарушается рецепция даже при неизмененных гормональных соотношениях [94].

У 94,9% больных с железисто-кистозной гиперплазией и у 97,7% с железисто-фиброзными полипами эндометрия лабораторно подтверждено наличие инфекционного возбудителя по результатам работы Плиевой Э.Г. и соавт. (1997).

Ряд авторов рассматривают полипы так же как результат продуктивного воспаления в слизистой оболочке матки.

Полипы эндометрия, как было показано в последние годы многими исследователями, обладают определённой автономностью и развитие их в 75-78% случаев происходит на фоне полноценного менструального цикла [65]. Струков А.И. и Серов В.Н. (1985,1993) указывают на то, что полипы являются результатом продуктивного воспаления. При изучении преморбидного фона при полипах эндометрия дало возможность рассматривать патогенез заболевания в виде сложного многокомпонентного комплекса, наиболее важными звеньями которого являются:

- воспалительные заболевания гениталий (59%),
- осложнения репродуктивного анамнеза (45,7%),
- хирургические вмешательства на внутренних гениталиях (41,7%) и наследственная отягощённость опухолевыми заболеваниями (41%).

Это в значительной степени относится к больным с железисто-фиброзными полипами. Но удельный вес отдельных факторов риска в преморбидном фоне может колебаться в довольно широких пределах и в той или иной степени связан с функциональным состоянием репродуктивной системы, что в последующем определяет тактику ведения пациенток после удаления полипов.

Иммунная система не только контролирует пролиферацию и правильную дифференцировку клеток собственного организма, но, исходя из иммунологи-



ческой концепции генеза ГПЭ, определяет распознавание и элиминацию чужеродных антигенов [11, 17, 77]. Развитие ГПЭ происходит в формировании частичной или полной независимости клона пролиферирующих клеток от контроля иммунной системы. Особенностью иммунной системы эндометрия является то, что она обладает собственными иммунными механизмами и находится в тесном контакте с потоком микробного и аллергенного материала [64, 110, 121].

В настоящее время в реализации противоопухолевого иммунитета особое значение уделяется цитокинам, обеспечивающим поддержание клеточного гомеостаза организма. Известно, что цитокины и их рецепторы играют существенную роль в процессах, связанных с трансформацией клеток, стимулируют пролиферацию клеток, их дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз [11, 17, 45, 57, 106, 186].

В регуляции этих процессов важная роль принадлежит, в том числе, фактору некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ) и трансформирующему фактору роста бета (TGF- $\beta$ ). Активность некоторых цитокинов используется организмом при осуществлении противоопухолевого надзора и может быть использована в клинической практике, что делает приобретение знаний в этой области науки особенно актуальным [17, 45, 57, 106, 332].

Действие цитокинов на клетки, включая злокачественно трансформированные, приводит к индукции гибели клетки путем апоптоза или некроза, стимуляции процессов клеточного деления с увеличением клеточной массы, инициации процессов дифференцировки и появлению функционально дееспособных клеток. Наряду с индукцией деления и дифференцировки клеток, происходит инициация апоптотического и антипролиферативного сигналов. Нормальные клетки, которые способны к взаимодействию с цитокинами, но не готовы к делению и дифференцировке, элиминируются путем апоптоза. В цитоплазме малигнизированных клеток выявляется практически весь спектр молекул, которые могут обрабатывать регуляторные сигналы цитокинов, включать определенные клеточные функции. Выбор сигнального пути и, следовательно, клеточной функции определяется цитоплазматическими механизмами селекции регуляторного воздействия цитокинов на клеточные процессы. В малигнизированной клетке нейтрализацию апоптотического и антипролиферативного компонентов регуляторного воздействия цитокинов обеспечивает именно эта система структурной организации сигнальных потоков в цитоплазме, которая, в свою очередь, обусловлена системами глутатиона, протеолитического контроля клеточных функций и белков теплового шока [45, 183, 200, 209].

Параллельно с развитием фундаментальных исследований, стремительно началось использование определения цитокинов в клинике при разнообразной патологии. Определение цитокинов в клинике преследует различные цели [17]:

- оценку тяжести течения процесса,
- эффективности терапии,
- прогнозирование и др.

Влияние на формирование репродуктивного здоровья человека оказывают факторы и эндогенного и экзогенного характера [3, 28, 50].

Важнейшим эндогенным фактором, играющим важную роль в развитии патологических процессов в организме, является генетическая предрасположенность. Развитие всех белков и ферментов, вовлеченных в патогенез патологии репродуктивной системы, детерминируют гены. Сюда относятся гены, ответственные за метаболизм ксенобиотиков в организме, включая гормоны и лекарственные препараты [5, 7, 8, 10, 18, 22, 26, 34, 76, 105, 224].

Было доказано, что у человека существует генетический контроль метаболизма поступающих в организм химических соединений (детоксикация ксенобиотиков), в связи с этим, в зависимости от особенностей генома различные индивиды могут сохранять устойчивость или наоборот проявлять повышенную чувствительность к агентам внешней среды, а это проявляется в увеличении заболеваемости и смертности [22, 76, 303].

В 90-ых годах ХХI века сообщалось о более чем 50 различных патологических состояниях человека, напрямую ассоциированных с особенностями детоксикационной системы организма. Тогда как в настоящее время известно более 300 генов, ответственных за детоксикацию ксенобиотиков [14]. В последние годы все больше публикаций, что определенные варианты аллельного состояния этих генов могут predisposing к различным распространенным заболеваниям человека. Такие гены получили название "гены окружающей среды" ("environmental genes") или "гены предрасположенности" ("predisposing genes"). В связи с этим, особую важность представляет собой изучение полиморфизма генов, продукты которых ответственны за состояние системы 1-й и 2-й фаз детоксикации ксенобиотиков, в первую очередь, генов семейства цитохрома Р-450, глутатионтрансфераз и N-ацетилтрансфераз. Для каждого из этих генов известны мутации, затрагивающие значительную часть популяции. Следовательно, очень важную роль для рациональной организации жизни, правильной профориентации, эффективной профилактики тяжелой патологии, играет выяснение состояния генов системы детоксикации [9, 13, 14, 19, 22, 24, 29, 34, 63, 120, 131, 147, 150, 165, 166, 167, 171, 170, 190, 192, 208, 221, 225, 236, 237, 238, 242, 244, 245, 246, 247, 253, 303, 345].

Таким образом, обзор литературных данных свидетельствует о сложности и многогранности патогенеза ГПЭ. В развитии заболевания могут иметь значение различные механизмы:

- нарушение баланса половых гормонов;
- изменение экспрессии рецепторов к половым гормонам;
- нарушение продукции факторов роста иммунными клетками;
- изменение рецепции факторов роста клетками-мишенями;
- нарушение функции «иммунного контроля»;
- генетическая предрасположенность;
- изменение процессов пролиферации и апоптоза клеток эндометрия.

## **Клиника и диагностика гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде**

На основании результатов исследований Попова Э.Н. (1996), разным возрастным периодам присущи различные и типичные для них гиперпластические процессы: в пременопаузе преобладает железисто-кистозная гиперплазия эндометрия – 53-59,2%; железистая гиперплазия эндометрия встречается в 26% случаев, железистые полипы – в 16%, железисто-фиброзные – в 5% случаев. Побединский Н.М. и соавт. (1996) приводят следующие данные: в 59,2% случаев гиперпластических процессов встречаются железистая, железисто-кистозная гиперплазия и полипы эндометрия, в 7,8% – аденоматозная гиперплазия и полипы. Атипическая гиперплазия эндометрия диагностируется у 5,8-10,1% больных ГПЭ, по данным большинства авторов. Gubbini G. et. al., анализируя свои результаты, соответственно принятой за рубежом новой классификации, сообщают, что у 84,8% пациенток наблюдается простая гиперплазия, у 9,6% – сложная и у 4,8% – атипическая.

Клиническая картина гиперплазии эндометрия чаще всего характеризуется циклическими или ациклическими маточными кровотечениями, а также мажущими кровянистыми выделениями в до- и послеменструальном периодах. Продолжительность менструального цикла при этом может сохраняться.

Клиника полипов эндометрия зависит от структуры, величины полипа и возраста женщины. Небольшие полипы могут протекать бессимптомно. Полипы более 1 см могут вызывать усиление менструальной кровопотери и/или межменструальные кровянистые выделения.

Полипы и ГПЭ у женщин репродуктивного возраста могут являться причиной бесплодия.

Клиническое течение атипической гиперплазии эндометрия не дает достаточных оснований для диагноза и прогноза заболевания. Распознавание процесса базируется на гистологическом исследовании – оценке степени выраженности и распространенности признаков атипии в структуре желез, их эпителия и строме [216, 274].

Обобщая изложенное выше, основными клиническими вариантами маточных кровотечений при ГПЭ являются:

1. нарушения менструального цикла, которые проявляются задержками менструаций от 1 до 3 месяцев, сменяющиеся длительными кровянистыми выделениями из половых путей различной интенсивности;
2. циклические маточные кровотечения, возникают в период менструации и продолжаются более 7 дней (чаще у женщин без метаболических нарушений);
3. кровотечения на фоне ановуляторного нерегулярного менструального цикла;
4. кровотечения на фоне аменореи.

Следует отметить, что ациклические маточные кровотечения и нарушения менструального цикла могут отсутствовать, что не означает отсутствия ГПЭ, в том числе атипической.

Диагностика любого патологического состояния организма всегда должна начинаться с тщательного сбора анамнеза и осмотра пациентки.

## Анамнез

Прежде всего, необходимо выяснить возможность наследственной предрасположенности к эндокринной патологии. Получить сведения о здоровье матери и отца пациентки, в каком возрасте были родители во время её рождения, и каким ребёнком по счету она была в семье. Важно выяснить, как протекала беременность и роды у матери больной, т.к. осложнение беременности может оказать неблагоприятное воздействие на плод, а впоследствии у девочек – способствовать расстройству менструальной функции. Аналогичное влияние могут оказать и патологические роды. Необходимо расспросить женщину об особенностях течения детства и полового созревания. Имеют значение не только условия быта, учебы, труда, но и перенесенные в детстве заболевания экстрагенитального и генитального характера. У молодых женщин, кроме того, существенное значение имеет получение сведений о семейном положении, профессии, перенесенных генитальных заболеваниях и наличии экстрагенитальной патологии, о течении прошедших беременностей, родов и аборт, послеродовых и послеабортных периодов.

Важными данными анамнеза являются сведения о менархе, характере менструальной функции: продолжительность полового цикла и менструального периода, последующие изменения и связь их с перенесенными заболеваниями. Особое внимание обращается на срок последних нормальных менструаций, т.к. в последующем это необходимо для решения вопроса о выборе метода и продолжительности лечения пациентки.

Необходимо выяснить продолжительность и характер расстройства менструальной функции, по поводу которого обратилась к врачу больная, отмечала ли она ранее маточные кровотечения или задержки менструаций, как они протекали, циклически или ациклически. Следует установить, как долго длилось расстройство менструальной функции, характер лечения и его эффективность, подвергалась ли женщина обследованию по поводу нарушения менструальной функции, и каковы были его результаты. Важно получить сведения о наличии сопутствующих экстрагенитальных и нервно-вегетативных нарушений, вызывающих субъективные жалобы.

Такой углубленный и целенаправленный опрос позволяет часто получить представление о причине и характере нарушения менструальной функции.

**Осмотр больной**, её внешний вид иногда имеют решающее значение в установлении причин и патогенеза расстройства менструальной функции. Обращается внимание на тип лица, наличие изменений на коже, усов и т.д. [80].

При определении вида нарушений менструальной функции важную роль играет оценка физического развития больной. В ряде случаев отмечаются специфичные для определённых эндокринных синдромов изменения телосложения. Телосложение больной: строение плечевого пояса, грудной клетки (по мужскому типу при вирильном синдроме, узкая грудная клетка и плечи – при инфантилизме и пр.), относительная длина конечностей, топография отложения подкожной клетчатки и степень выраженности её представляют определённый интерес в диагностике.

Функция половых желез оказывает влияние на рост и пропорции тела. Недостаточность функции яичников задерживает окостенение эпифизарных

хрящей, они дальше растут, и при этом увеличивается длина нижних конечностей. При андрогении – преобладает межкломальский размер над межвертебральным и т.д.

При оценке внешних данных важно выявление ожирения, степени его выраженности и преобладающее расположение его («рейтузный тип», «жировой горб», в области молочных желез, живота и т.д.).

При осмотре кожных покровов необходимо обратить внимание на их цвет (обычная окраска, бледность, пигментация, наличие атрофических рубцов) и другие особенности, такие как сухость, влажность, гирсутизм, «мраморная кожа», теплая или холодная и прочее.

Отмеченные особенности способствуют решению вопроса о виде эндокринной патологии: выявлению чрезмерного влияния андрогенных гормонов, абсолютной или относительной эстрогенной недостаточности и прочее.

Развитие молочных желез, их форма, наличие секрета при отсутствии беременности также являются показателем характера патологического процесса.

Особо важное значение имеет осмотр генитальных органов после тщательного сбора анамнеза.

**Общий осмотр завершается осмотром гениталий.** При осмотре наружных половых органов дается оценка их состояния, выявляются возможные аномалии развития, цвет кожного покрова, характер оволосения (скудное, нормальное, по мужскому, женскому или смешанному типу), наличие отделяемого из половых путей. Обязательно описание кожи передней и задней промежности, т.к. наличие длительных выделений из половых путей или прямой кишки приводит к появлению раздражения кожи, пигментации ее или появлению ее локальной деструкции (появлению изъязвлений, отеку и т.д.). Обращается внимание на анатомическое соответствие наружных гениталий (гипертрофия клитора, гиперплазия малых половых губ или атрофическое состояние вульвы). Описывается соответствие области выводного отверстия уретры, парауретральных ходов, выводных протоков больших вестибулярных желез (пальпация их при увеличении). Всегда бимануальному влагалищному исследованию должен предшествовать осмотр шейки в зеркалах. Надо обращать внимание на цвет слизистых оболочек влагалища и шейки матки, выраженность складчатости и сводов влагалища, наличие отделяемого из канала шейки матки (гнойно-слизистая лента, присутствие крови), его цвет. Наличие в канале шейки матки прозрачной слизи («симптом зрачка») характеризуется количественно и отмечается в виде + (соответственно от + до ++++). Если бимануальное обследование проведено до осмотра в зеркалах, слизь из канала выталкивается сокращением матки (!). При осмотре в зеркалах создаются условия забора мазков на флору, онкоцитологию, а также для последующего кольпоцитологического исследования путем «отпечатка» из заднебокового свода влагалища, места, которое было интактно по отношению к влагалищному зеркалу. Слизь из канала захватывается браншами корнцанга или анатомического пинцета и наносится на предметное стекло. Через 30 минут нативный аппарат необходимо посмотреть под микроскопом и оценить выраженность симптома кристаллизации. Подобная кристаллизация отмечается и в других слизистых секретах организма. Симптом кристаллизации выражен с 10 по 20 день цикла. Перед нанесени-

ем слизи на стекло надо использовать феномен «растяжения слизи». Известно, что при эстрогенной насыщенности организма женщины слизистая лента легко растягивается до 12 см и более. При гипозестрогении – не более 3-4 см, при гестагенном влиянии шейка «сухая», и растяжения слизи не отмечается. Тягучесть слизи и ее количество связано с наличием эстрогенов в организме женщины, слизь появляется к 9-12 дню цикла и постепенно исчезает вскоре после образования желтого тела с 15-16 дня к 20-24 дню цикла под воздействием прогестерона.

Таким образом, симптом зрачка, растяжения слизи и кристаллизации позволяют различать фазы менструального цикла или выявлять ановуляторные циклы как с гипер-, так и с гипозестрогенией. Несмотря на прогресс науки в настоящее время, не стоит пренебрегать этими хорошо зарекомендовавшими себя в течение многих десятилетий рутинными тестами функциональной диагностики (симптом зрачка, растяжения слизи и кристаллизации, кольпоцитология, измерение базальной температуры). Эти методики легко выполнимы, не требуют дополнительных материальных затрат и дорогостоящего оборудования и помогают в реабилитационном периоде, особенно у пациенток, страдающих бесплодием. Даже располагая данными тестов функциональной диагностики, врач может получить сведения для оценки гормонального профиля пациентки.

При бимануальном исследовании определяется форма и длина влагалища, выраженность сводов, длина и форма шейки матки, форма наружного зева, проходимость канала шейки матки для пальца. При характеристике матки уделяется внимание выраженности угла между телом и шейкой матки, направлению продольной оси (кпереди, кзади), размерам, форме и консистенции матки, пространственному расположению ее по отношению к стенкам таза, уровню нахождения ее в малом тазу. Используя бимануальное исследование, можно оценить относительную длину тела и шейки матки.

Обращается внимание на состояние околоматочной клетчатки. Серьезного внимания заслуживает осмотр придатков матки, их размер, консистенция, форма и подвижность. Необходимо помнить, что даже при увеличении яичников (например, как при СПКЯ, доказанном объективными обследованиями) пальпация их справа в 47% случаев не удается даже опытному гинекологу (если врач не владеет влагалищным исследованием левой рукой). У *virgo intacta* – производится ректальное исследование. Обязательно проведение ректального исследования при опухолевидных образованиях кзади от матки, ретродевиации матки, изменениях клетчатки и прочее. Мы считаем нерациональным использование одновременного влагалищно-ректального обследования, так как не всегда удастся избежать нарушения гигиенических норм.

**Осмотр и тщательный сбор анамнеза помогает выделить группы риска развития гиперпластических процессов эндометрия [61, 80, 81, 137, 212, 306, 309]:**

- ожирение, преимущественно висцеральное;
- нарушения менструального цикла в течение 12 лет и более;
- СПКЯ;
- инсулинонезависимый сахарный диабет.

Несмотря на широкий спектр методик обследования, диагностика ГПЭ представляет определенные трудности [324, 337, 344, 354].

Основными инструментальными методами исследования полости матки и состояния эндометрия в мировой практике являются: гистологическое исследование соскоба эндометрия, гистеросальпингография, гистероскопия, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография [82, 96, 136, 179, 291, 310, 328, 347].

**Гистеросальпингография (ГСГ)** – рентгенологический метод оценки состояния полости матки и маточных труб. В течение многих лет рентгенологическое исследование органов малого таза было основным методом диагностики внутриматочной патологии и оценки проходимости маточных труб, которое в настоящее время вытеснено другими методами, не несущими лучевой нагрузки. Гистеросальпингография была предложена Н.М. Неменовым в 1909 г., рекомендовавшим для контрастирования внутренних половых органов у женщины вводить в полость матки раствор Люголя. Затем были предложены масляные и водорастворимые контрастные вещества. Применение рентгеновизии метода исследования позволяет визуально контролировать процесс заполнения матки контрастным веществом, проводить перемещения матки с получением изображения полости при других проекциях, более четко различать артефакты и небольшие миоматозные узлы и полипы, которые, в отличие от пузырьков воздуха, не изменяют своего положения. Все это повышает точность метода исследования. Регистрируют полученные данные с помощью серийных рентгеновских снимков. В зависимости от локализации полипов эндометрия, их величины и формы рентгенологическая картина матки приобретает характерные признаки, изменяются очертания полости. Вид деформации полости матки зависит от локализации полипов. Если полип располагается в области дна, полость матки обычно расширяется, и контуры тени ее тела приобретают бокаловидную форму. Полипы, которые исходят из ребра матки, сначала деформируют боковой контур в месте возникновения полипа, затем он постепенно удлиняется, а противоположный контур выпячивается и закругляется. При полипе, исходящем из задней или передней стенки матки, наблюдается округлый дефект наполнения, окруженный контрастной жидкостью в виде кольца [32, 96].

Такой признак, как обнаружение на рентгенограммах дефектов наполнения не является патогномичным для полипов эндометрия, он может наблюдаться и при субмукозной миоме, особенно при больших размерах, и при аденомиозе. Отличительным признаком больших полипов эндометрия является отсутствие деформации полости матки при наличии дефектов наполнения. При подслизистой миоме полость матки как бы приспосабливается к форме узла, при эндометриальных полипах они сами принимают форму полости матки. При аденомиозе полость матки приобретает причудливую форму.

При оценке **гистеросальпингограммы** отражаются следующие особенности [80]:

1. длина, ширина и форма цервикального канала, судя по тени контрастного вещества;
2. форма и размеры полости матки;

3. относительные размеры длины канала и тела матки;
4. длина и форма маточных труб;
5. проходимость маточных труб, распределение контрастной жидкости в брюшной полости.

Для гистеросальпингографии наиболее часто применяют водорастворимые контрастные препараты: 60, 76% растворы триомбраста, 60, 70% растворы уротраста, 76% раствор верографина и др.

В современных условиях гистеросальпингографию проводят на рентгенопрозрачном урологическом кресле цифровым рентгеновским аппаратом, что даёт возможность снизить лучевую нагрузку на пациентку. Женщину укладывают на край стола в положении для влагалищных операций. После обработки наружных половых органов дезинфицирующим раствором производят бимануальное влагалищное исследование. Во влагалище вводят ложкообразные зеркала. Его стенки сначала вытирают сухим ватным шариком, а потом обрабатывают шариком, смоченным спиртом. Переднюю губу шейки матки захватывают пулевыми щипцами, не прокалывая богатую рецепторами слизистую оболочку цервикального канала [32].

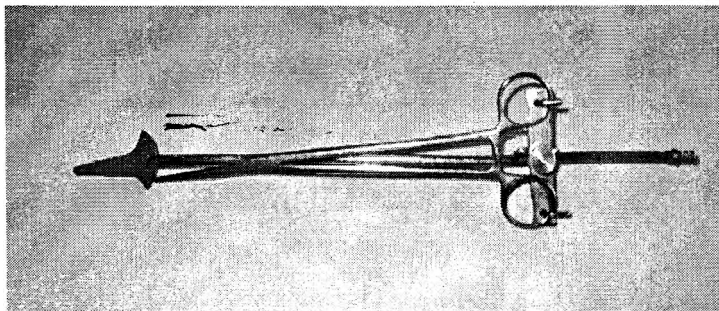
Для гистеросальпингографии применяют канюлю типа Шульца (рис. 3). Канюля Шульца состоит из трубки длиной 30–35 см. Её внутренний диаметр равен 1,5–2,0 мм. Один конец трубки соединяют с 10-ти или 20-ти граммовым шприцем. На другом конце укрепляют конусовидный наконечник, который вводят в цервикальный канал, чтобы плотно закрыть наружный зев. На трубке имеется подвижный «наездник» с винтом, на котором укрепляют бранши пулевых щипцов таким образом, чтобы последние плотно удерживали наконечник в шейке матки. Канюлю заполняют подогретым до температуры тела контрастным веществом. Убедившись в герметичности закрытия наружного зева путём введения небольшого количества контрастного вещества в полость матки, влагалищные зеркала удаляют, а женщину укладывают на столе так, чтобы центральный рентгеновский луч проходил через верхний край лона. Для защиты врача от рентгеновского излучения наряду со специальным фартуком, укрепленным на рентгеновском аппарате для урологических исследований, применяют подвижную свинцовую ширму, защищающую туловище и ноги врача [32].

Для получения первого снимка вводят 2–3 мл контрастной жидкости, чтобы получить рельефное изображение полости матки. После обработки и просмотра первого снимка дополнительно вводят ещё 3–4 мл контрастного вещества и делают второй снимок. При этом получают более тугое заполнение полости матки, и контрастная жидкость обычно попадает в трубы и в брюшную полость. После просмотра второго снимка в случае необходимости делают третий. Обычно на всю процедуру расходуют от 10 до 20 мл контрастной жидкости [32].

При проведении гистеросальпингографии на рентгеновских аппаратах с электроннооптическим преобразователем на телевизионном экране видно постепенное заполнение полости матки и труб, передвижение контрастного вещества в брюшную полость, снимки выполняют по мере заполнения полости матки и труб [32].



Гистеросальпингографию можно проводить как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Перед направлением на исследование женщину предупреждают, что с момента окончания менструации половой жизнью жить нельзя. За неделю до процедуры назначают анализы крови, мочи и выделений из влагалища и цервикального канала, исследование крови на реакцию Вассермана и ВИЧ, гепатит, инфекции, передающиеся половым путем. В день процедуры необходимо сбрить волосы на наружных половых органах и, если не было стула, сделать очистительную клизму. Перед процедурой необходимо опорожнить мочевой пузырь. После процедуры амбулаторные пациентки отдыхают на кушетке в течение 40–60 мин [32].

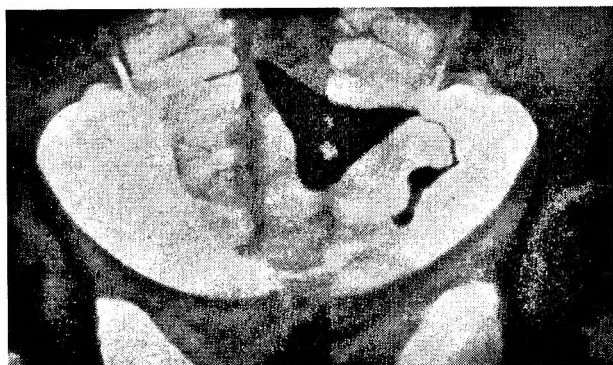


*Рисунок 3*  
*Канюля Шульца [32]*

Особенности рекомендуемой нами методики метросальпингографии учитывая отсутствие канюль типа Шульца в ряде рентгенологических кабинетов, заключаются в следующем: в асептических условиях влагалище расширяется зеркалами. Шейка за верхнюю губу фиксируется пулевыми щипцами, не прокалывая слизистую канала. Специальный наконечник, соединенный со шприцем, наполненным контрастным раствором, вводится только за наружный зев, после чего обе губы шейки матки захватываются щипцами Мюзо. Шейка несколько приподнимается вверх, после чего вводится контрастное вещество, количество которого зависит от размеров матки. Затем наконечник извлекается из шейки, своды влагалища высушиваются сухим марлевым тампоном при приподнятом положении шейки. Женщина укладывается на стол для снимка, ноги ее сводятся, а положение щипцов остается приподнятым с помощью подкладной, находящейся в области промежности. Делается контрастный снимок. При получении хорошего снимка рентгенография прекращается, инструментарий освобождается.

Преимущество нашей методики в том, что после удаления наконечника представляется осмотру весь цервикальный канал со всеми его особенностями.

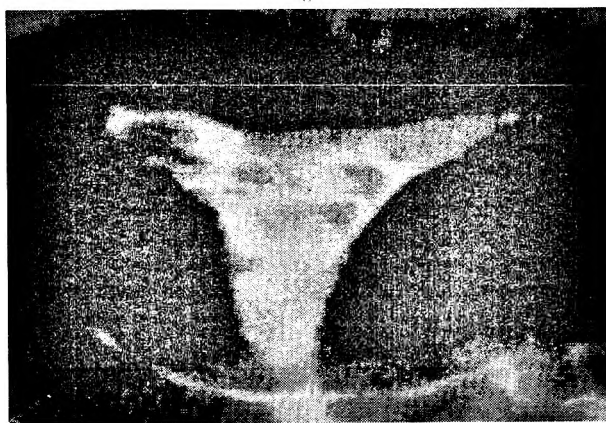
На рисунке 4 представлены гистеросальпингограммы при полипах эндометрия.



а



б



в

Рисунок 4 (а, б, в)

Гистеросальпингограмма при полипах эндометрия [1]

Без применения рентгентелевидения, гистеросальпингография является статичным методом исследования, но даже полипроекционный рентгеновский снимок не всегда выявляет полипы эндометрия.

#### **Недостатки метода:**

- при обнаружении дефекта наполнения затруднено проведение дифференциальной диагностики между субмукозным миоматозным узлом и полипом эндометрия;
- невозможно точно определить, из передней или задней стенки матки исходит полип или узел;
- метод связан с лучевой нагрузкой;
- возникновение побочных реакций на введение йодсодержащих контрастных веществ.

По данным отечественных и зарубежных авторов, гистеросальпингография - достаточно распространенный диагностический метод в гинекологии. Но в качестве самостоятельного метода диагностики ГПЭ и ПЭ гистеросальпингография потеряла свою актуальность, так как диагностическая точность метода невысока, а полное совпадение рентгенологических данных с морфологическим исследованием соскоба не превышает 50% [89].

В настоящее время в гинекологической практике широко применяется **ультразвуковое исследование (УЗИ)** женских внутренних половых органов. Ультразвуковая диагностика с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков позволяет оценить состояние эндометрия и миометрия (их структуру, толщину), определить размеры и локализацию опухоли и в большинстве случаев, становится скрининговым методом обследования пациенток. Ультразвуковое исследование может быть использовано на доклинической стадии заболевания [42, 43]. К основным преимуществам метода эхографии следует отнести его безопасность, неинвазивность и широкую доступность. Достоинством метода является и то, что при ультразвуковом исследовании может быть получена дополнительная информация о состоянии матки и придатков.

УЗИ органов малого таза у женщин осуществляется с использованием трансабдоминального и трансвагинального сканирования, которые дополняют друг друга [219, 260, 279, 291, 310].

Ультразвуковое исследование следует начинать с трансабдоминальной эхографии, а затем использовать трансвагинальное сканирование.

#### **К недостаткам трансабдоминальной эхографии относятся:**

- возникающее при наполнении мочевого пузыря изменение нормального анатомического взаиморасположения внутренних половых органов;
- снижение информативности исследования у женщин с ожирением и спаечным процессом органов малого таза;
- невозможность детально оценить структуру изучаемого объекта.

#### **При использовании трансвагинального сканирования:**

- значительно повышается разрешающая способность ультразвукового исследования женских внутренних половых органов, так как они непосредственно подводятся к изучаемому объекту;
- не требуется наполнение мочевого пузыря;
- ожирение, спаечный процесс в малом тазу и петли кишечника не оказывают существенного влияния на качество изображения;
- при трансвагинальном ультразвуковом исследовании сохраняется возможность двуручной манипуляции, что значительно повышает диагностический уровень обследования органов малого таза [42].

Как показывает опыт многих специалистов ультразвуковой диагностики, оптимальным временем для проведения эхографии органов малого таза у женщин репродуктивного возраста является 5-7 день менструального цикла. В эти дни менструального цикла при трансабдоминальном сканировании эндометрий либо не выявляется, либо определяется в виде тонкой эхогенной полоски, толщина которой не превышает 0,3 см. При трансвагинальном сканировании толщина эндометрия в эти дни менструального цикла составляет 0,3-0,6 см, эндометрий при этом должен быть полностью однородным, пониженной эхогенности [117].

**Эхографическими признаками гиперплазии эндометрия являются [70, 71, 72, 117]:**

- утолщение эндометрия (10 мм и более в первую фазу цикла; 15 мм и более – во вторую) и нередко овоидная форма М-эхо;
- структура эндометрия при гиперплазии может быть неоднородной (иногда с наличием множества точечных анэхогенных включений), а эхогенность – повышенной;
- наружные контуры М-эхо при гиперплазии обычно четкие и ровные;
- патологически измененный участок эндометрия может иметь как очень небольшие размеры, составляя 0,3-0,5 см, так и занимать всю или почти всю полость матки;
- может наблюдаться акустический эффект усиления позади значительно утолщенного эндометрия.

**В случае атипической гиперплазии эндометрия эхографически:**

- очертания эндометрия становятся бугристыми;
- бугристость контура выражена неодинаково в разных участках;
- эхо-структура чаще более однородна, а губчатость менее выражена;
- толщина патологического образования обычно не превышает 1,5 см;
- звукопроводимость чаще средняя;
- степень отграничения слизистой от мышечной стенки остается достаточно высокой – контур бугристый, но четкий.

Принципально отметить, что эхографическая дифференциальная диагностика гиперплазии эндометрия без атипии и атипической гиперплазии эндометрия практически невозможна [117].

Полипы эндометрия, как частный случай гиперплазии эндометрия – наиболее частая, диагностируемая при помощи эхографии патология. Несмотря на множество морфотипов полипов, их ультразвуковое изображение мало от-

личается друг от друга. Самый надежный отличительный признак полипа – наличие четких границ между выявляемым образованием и окружающими тканями. Иногда деформация срединной линейной гиперэхогенной структуры М-эхо может быть единственным признаком небольших полипов диаметром 0,2-0,4 см, акустически не выявляемых.

### **Эхографическими признаками полипов эндометрия являются:**

- мелкие полипы обычно не приводят к изменению толщины и структуры М-эхо;
- наличие более крупных полипов приводит к деформации М-эхо;
- крупные полипы эндометрия визуализируются в виде единичных или множественных объемных образований (округлой или овальной формы) в полости матки и обычно имеют неоднородную структуру и четкие контуры;
- фиброзные полипы характеризуются однородной гиперэхогенной структурой;

Таблица 7

**Эхографические дифференциальные признаки полипов эндометрия (по данным В.Н. Демидова и др.) [42, 117]**

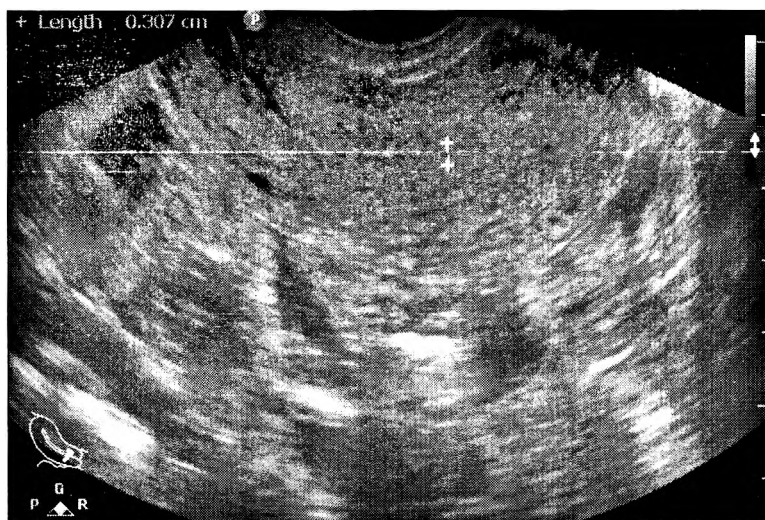
Типы полипов	Размеры полипов	Эхогенность полипов	Звукопроводимость полипа
Железисто-кистозные	диаметр редко превышает 1,5 см	внутренняя структура однородная, часто представлена множеством точечных анэхогенных включений	иногда может наблюдаться некоторый акустический эффект усиления
Железисто-фиброзные	часто имеют большие размеры, диаметр может достигать 2,5-3,5 см	эхогенность в основном повышенная, структура в большинстве случаев однородная; иногда отмечаются единичные или множественные полости, диаметр которых может достигать 0,6 см	звукопроводимость обычная, непосредственно за ними ни акустического эффекта усиления, ни ослабления не наблюдается
Фиброзные	различные	эхогенность в основном повышенная, структура в большинстве случаев однородная; иногда отмечаются единичные или множественные полости, диаметр которых может достигать 0,6 см	позади полипа может наблюдаться некоторый акустический эффект ослабления
Аденоматозные	очень большие, могут достигать в диаметре 4 см	эхо-структура гомогенна, эхогенность средняя, в паренхиме полипов могут встречаться отдельные эконегативные образования диаметром 0,2-0,5 см	часто позади полипа может наблюдаться некоторый акустический эффект усиления

- при проведении дифференциальной диагностики между полипом эндометрия и субмукозным миоматозным узлом необходимо учитывать форму выявленного образования: миоматозный узел чаще всего округлый, а полип стремится принять форму полости матки и поэтому обычно имеет вытянутую овальную форму;
- при полипах эндометрия в большинстве случаев определяется четкая граница между полипами и стенками матки. тогда как при субмукозном миоматозном узле наблюдается их непосредственная связь с миометрием.

В таблице 7 представлены ультразвуковые дифференциальные признаки полипов эндометрия.

Указанные признаки не всегда патогномоничны для полипов эндометрия, аналогичная эхокопическая картина может наблюдаться при злокачественных заболеваниях тела и шейки матки, хронических эндометритах [117].

Сравнительный анализ трансабдоминальной и трансвагинальной эхографии по данным различных авторов показывает существенные преимущества трансвагинальной эхографии. При гиперпластических процессах эндометрия точный диагноз удается установить только с помощью трансвагинального сканирования [180, 211].



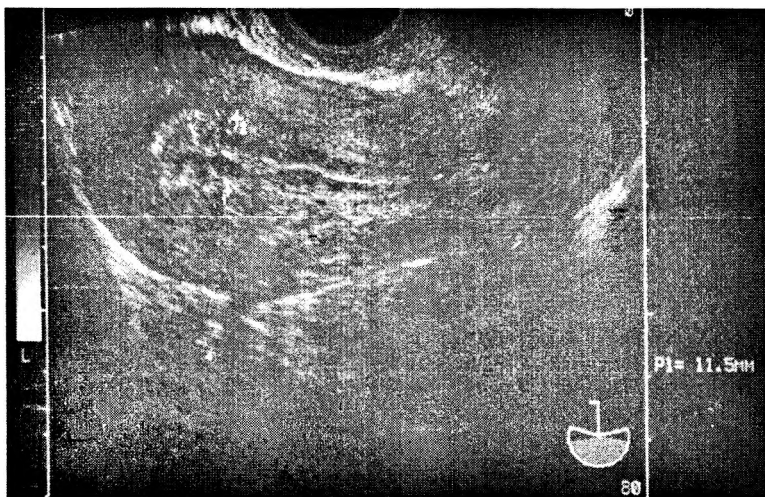
*Рисунок 5  
Трансвагинальная эхограмма на 7 день менструального цикла  
(вариант нормы)*

С середины 80-х годов трансвагинальное ультразвуковое исследование стало широко применяться для диагностики патологии матки и придатков. В настоящее время трансвагинальная эхография представляет один из ведущих

методов инструментального исследования в гинекологической практике, что значительно сократило применение более инвазивных и дорогостоящих диагностических исследований женских внутренних половых органов [39, 351, 352]. Несмотря на то, что точность трансвагинальной эхографии в диагностике гиперпластических процессов эндометрия значительно выше трансабдоминального ультразвукового исследования, остается много нерешенных вопросов, касающихся диагностики и дифференциальной диагностики ГПЭ, полипов эндометрия, субмукозных миоматозных узлов.

Чувствительность и специфичность ультразвукового выявления патологии эндометрия колеблется в широких пределах по данным различных авторов. Например, по данным Демидова В.П., чувствительность ультразвукового выявления патологии эндометрия составляет 92,2%, а специфичность – 97,3% [39, 40, 44, 117]. По данным А.Н. Стрижакова и А.И. Давыдова, точность ультразвуковой диагностики ГПЭ составляет 68,5%, полипов эндометрия – 67,7%, рака – 58,3% [117].

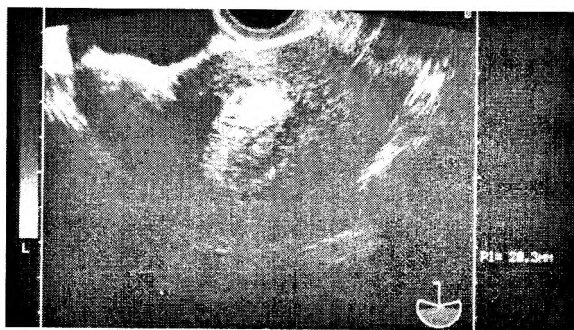
На фис. 5 и 6 представлены трансвагинальные эхограммы в первую и вторую фазы цикла (вариант нормы).



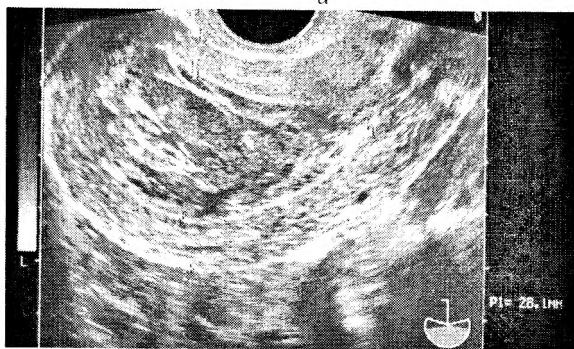
*Рисунок 6*

*Трансвагинальная эхограмма на 23 день менструального цикла  
(вариант нормы)*

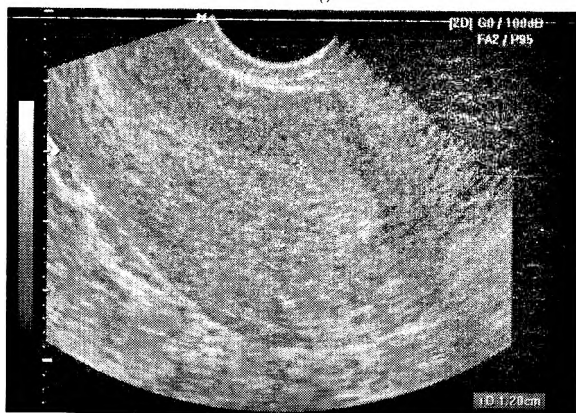
На рис. 7 (а, б, в) представлены трансвагинальные эхограммы гистологически подтвержденной гиперплазии эндометрия.



а



б



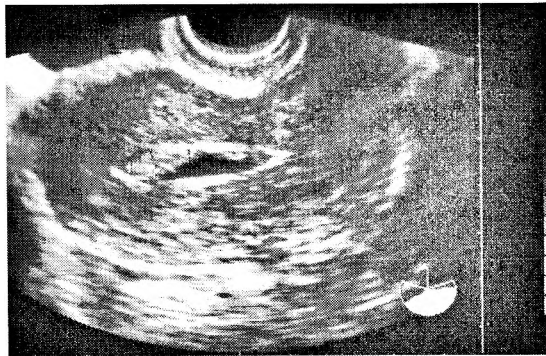
в

Рисунок 7 (а, б, в)

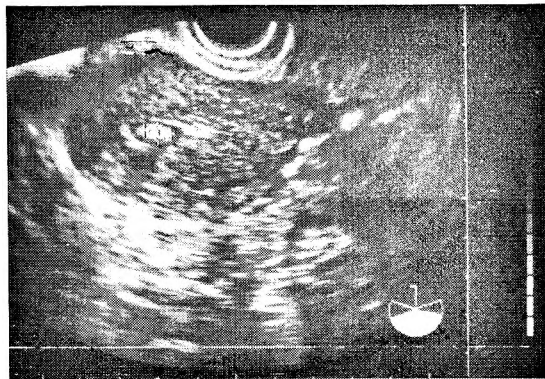
Трансвагинальные эхограммы гиперплазии эндометрия

На рис. 8 (а, б, в) представлены трансвагинальные эхограммы гистологически подтвержденных полипов эндометрия.

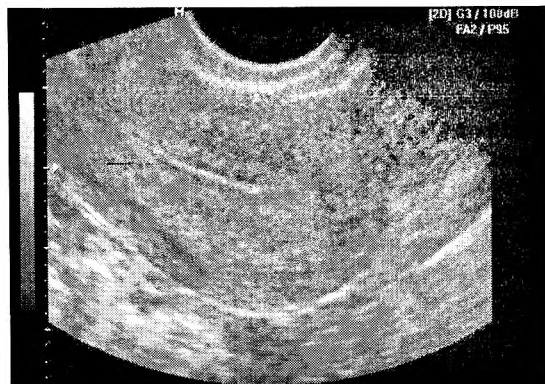




а



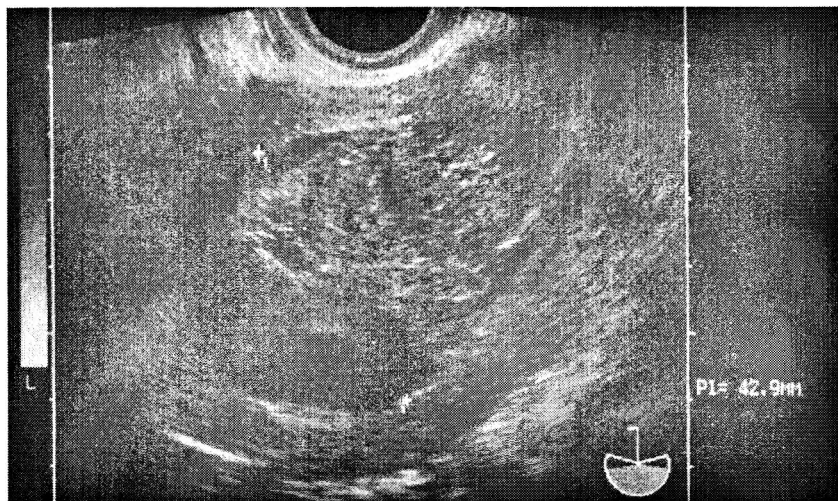
б



в

Рисунок 8 (а, б, в)  
Трансвагинальные эхограммы полипов эндометрия

На рис. 9 представлена трансвагинальная эхограмма гистологически подтвержденной аденокарциномы эндометрия.



*Рисунок 9*

*Трансвагинальная эхограмма аденокарциномы эндометрия*

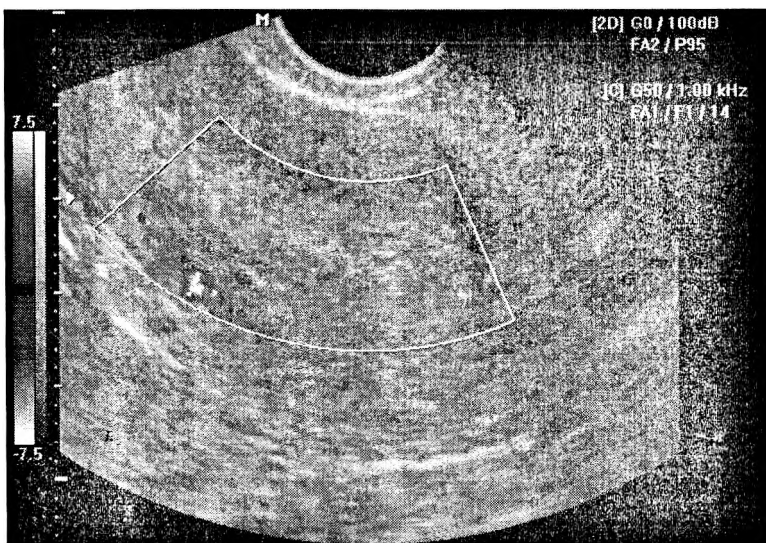
В последние годы в клинической практике начинают шире использовать доплеровские технологии. Сегодня актуален вопрос изыскания возможностей неинвазивной типизации тканей с помощью цветового доплеровского картирования, энергетического доплеровского картирования, импульсной доплерографии. Эти методики впервые позволили подойти к решению проблемы ранней диагностики патологии внутренних половых органов у женщин с позиции оценки внутриорганный и внутриопухолевой кровотока [72].

В табл. 8 мы привели доплерометрические показатели нормального маточного кровотока в течение менструального цикла (Буланов М.Н.).

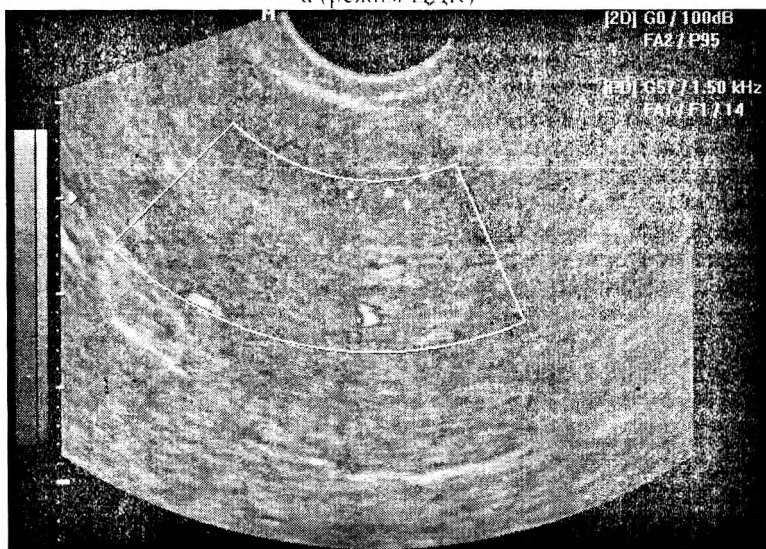
Допплерографическая оценка эндометрия имеет особое значение при поиске гинекологической патологии и должна производиться в раннюю пролиферативную фазу. Необходимо подчеркнуть отсутствие визуализации внутриматочного кровотока в этот период [23].

По данным Б.И. Зыкина, при ГПЭ кровоток внутри слизистой оболочки либо не регистрировался (у 75-80% больных), либо визуализировались немногочисленные цветовые локусы [23].

На рис. 10 (а, б) представлены трансвагинальные эхограммы с использованием доплерографии в различных режимах в диагностике ГПЭ. Так, на рис. 8а в режиме ЦДК, отчетливо регистрируется усиление кровотока в миометрии. На рис. 8б у той же пациентки в режиме ЭДК, регистрируется усиление кровотока как в миометрии, так и в эндометрии.



а (режим ЦДК)



б (режим ЭДК)

Рисунок 10 (а, б)

Использование доплерографии в различных режимах  
в диагностике ГПЭ

Таблица 8

Допплерометрические показатели нормального маточного кровотока [23]

		День цикла					
		5-7	8-10	11-14	15-18	19-23	24-27
MAC см/с	Маточная артерия	42,4 ±0,4	43,7 ±0,6	48,3 ±0,7	49,4 ±0,6	51,2 ±0,5	50,1 ±0,2
	Аркуатная артерия	30,2 ±0,4	32,1 ±0,5	37,3 ±0,3	38,1 ±0,2	40,4 ±0,4	42,3 ±0,3
	Радиальная артерия	10,2 ±0,2	10,8 ±0,3	12,2 ±0,4	14,1 ±0,7	16,5 ±0,7	16,6 ±0,4
	Спиральная артерия	7,5 ±0,2	7,7 ±0,2	8,1 ±0,4	8,7 ±0,3	9,2 ±0,6	9,1 ±0,3
ИР	Маточная артерия	0,88 ±0,2	0,89 ±0,2	0,87 ±0,2	0,85 ±0,1	0,83 ±0,2	0,85 ±0,2
	Аркуатная артерия	0,82 ±0,1	0,80 ±0,1	0,77 ±0,2	0,74 ±0,2	0,72 ±0,2	0,74 ±0,3
	Радиальная артерия	0,76 ±0,3	0,72 ±0,2	0,66 ±0,2	0,66 ±0,1	0,68 ±0,2	0,70 ±0,3
	Спиральная артерия	0,55 ±0,4	0,53 ±0,2	0,51 ±0,3	0,50 ±0,4	0,48 ±0,3	0,52 ±0,4

На рис. 11 в режиме ЦДК, регистрируется усиление кровотока в области ножки полипа эндометрия.

Визуализация зон высокой васкуляризации в эндометрии и низкие значения индекса резистентности могут служить дополнительными диагностическими критериями рака эндометрия. Кроме того, при раке эндометрия значительно изменяется пиковая систолическая скорость кровотока. Было установлено, что при гиперплазии эндометрия пиковая систолическая скорость внутрипухолового кровотока составляет в среднем  $7,2 \pm 2,1$  см/с, при раке эндометрия –  $12,04 \pm 3,1$  см/с. При раке эндометрия пиковая систолическая скорость кровотока выше и в перипухоловых сосудах –  $17,12 \pm 2,7$  см/с [41, 211].

Таблица 9

Показатели интраэндометриального кровотока при гиперпластических процессах и раке эндометрия в репродуктивном возрасте (по данным Б.И. Зыкина, 2001 г.) [23]

	MAC (см/с)	ИР
Гиперплазия эндометрия	$11,7 \pm 8,1$	$0,54 \pm 0,09$
Полипы эндометрия	$14,5 \pm 2,12$	$0,71 \pm 0,14$
Рак эндометрия	$19,6 \pm 3,4$	$0,46 \pm 0,03$

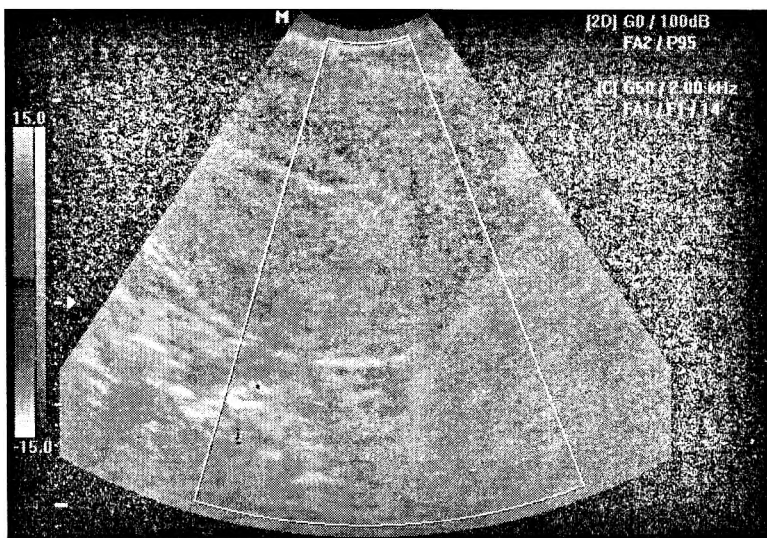


Рисунок 11  
Допплерография в диагностике полипов эндометрия (режим ЦДК)

На рис. 12, 13 показаны возможности доплерометрии в диагностике ГПЭ и рака эндометрия.

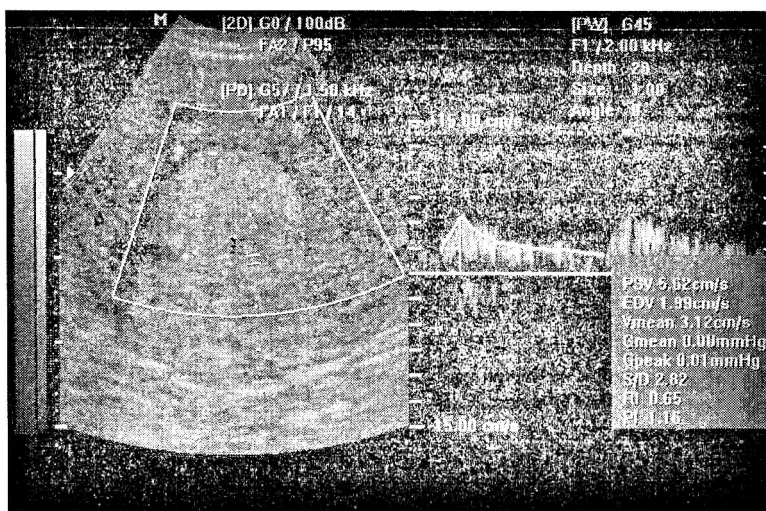


Рисунок 12  
Использование доплерометрии в диагностике ГПЭ

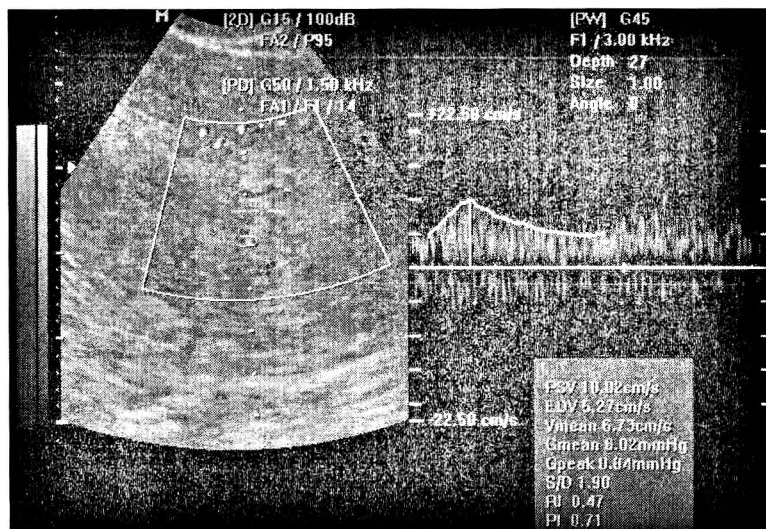


Рисунок 13

Использование доплерометрии в диагностике рака эндометрия

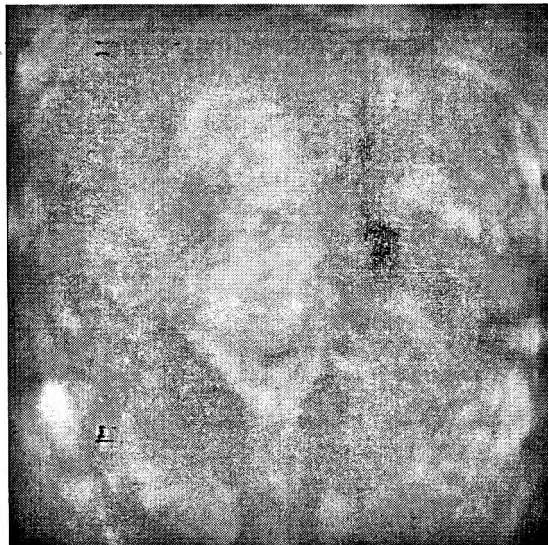
Несмотря на различные мнения о реальных диагностических возможностях доплерометрии, очевидно, что если на фоне обнаруженных у пациенток при трансвагинальной эхографии изменений толщины, структуры, формы эндометрия, а при доплеровском исследовании выявлены зоны высокой васкуляризации в эндометрии, низкие значения индекса резистентности и высокие значения пиковой систолической скорости кровотока, то вероятность рака эндометрия значительно возрастает.

В последние годы интерес представляют работы по использованию трехмерной эхографии в диагностике гиперпластических процессов эндометрия [218, 349].

В 1989 г. фирма Kretztechik создала первый коммерческий аппарат с режимом 3D. Основные преимущества трехмерной эхографии в диагностике ГПЭ — это возможность детальной оценки:

- полости матки;
- внутриматочной патологии;
- патологии мио- и эндометрия.

Использование трехмерной эхографии достоверно улучшает топическую диагностику очаговых процессов эндометрия (рис. 14). Крайне важным является определение объема эндометрия, особенно при определении стадийности рака [117].



*Рисунок 14*

*Полип эндометрия (использование трехмерной эхографии)*

Но, к сожалению, до настоящего времени не разработаны четкие критерии применения данной технологии, а результаты, полученные различными авторами, очень противоречивы.

Очень часто в практике акушера-гинеколога именно УЗИ обеспечивает отбор кандидатов на диагностический кюретаж, а иногда убедительно обосновывает необходимость его проведения [39, 320, 352, 359].

Очень важна роль УЗИ в динамическом наблюдении женщин с гиперпластическими процессами в качестве контроля за эффективностью гормонального лечения, а также своевременного выявления симптомов, подозрительных на органическое поражение слизистой матки.

Для повышения точности трансвагинальной эхографии в диагностике ГПЭ в дополнение к ней применяется контрастирование полости матки с помощью различных растворов [32, 139, 180].

В качестве контрастного вещества, которое вводится в полость матки, обычно используется стерильный физиологический раствор, так как на фоне эхонегативного контраста лучше визуализируется внутриматочная патология. Так как этот метод исследования полости матки является динамичным, то чаще всего его называют **эхогистероскопией**.

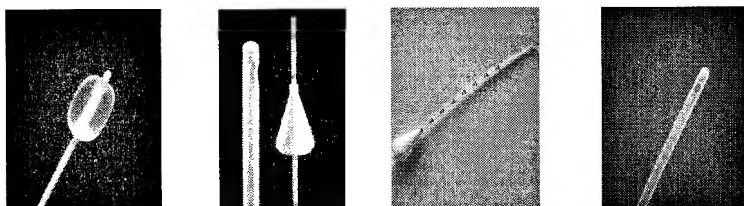
#### **Преимущества эхогистероскопии:**

- малоинвазивна;
- технически проста;
- не требует специального обезболивания;
- не требует расширения цервикального канала.



Поэтому этот метод можно применять в амбулаторных условиях и использовать в качестве скринингового метода в группе пациенток с подозрением на гиперпластические процессы эндометрия, выявленные при трансабдоминальном или трансвагинальном ультразвуковом исследовании, когда имеются определенные диагностические вопросы [32, 139, 180]. Эхогистероскопия получила широкое распространение только после появления высокоразрешающей трансвагинальной эхографии. Эту методику чаще всего осуществляют под контролем трансвагинальной эхографии, что значительно облегчает визуальную оценку физиологического раствора при его введении в полость матки. Наиболее оптимальное время проведения эхогистероскопии – 10-13 день менструального цикла. Эхогистероскопия является информативным методом диагностики ГПЭ, более точным, чем трансвагинальная эхография.

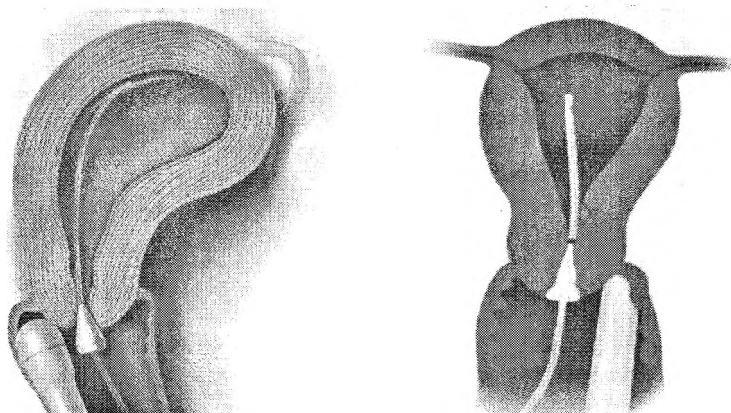
На рис. 15 представлены модификации катетеров для проведения эхогистероскопии.



*Рисунок 15*

*Катетеры для проведения эхогистероскопии*

На рис. 16 представлена схема проведения эхогистероскопии.



*Рисунок 16*

*Схема проведения эхогистероскопии*



По мнению многих специалистов лучевой диагностики, **компьютерная томография** может использоваться для диагностики ГПЭ, но мало добавляет к трансвагинальной эхографии в диагностике этой патологии.

В последнее время отмечается возрастающий интерес к применению **магнитно-резонансной томографии** в гинекологической практике [286].

Основным достоинством магнитно-резонансной томографии является ее способность объединить в себе некоторые лучшие свойства эхографии и компьютерной томографии. Как и компьютерная томография, магнитно-резонансная томография дает возможность всесторонне исследовать весь малый таз и выявить изменения лимфоузлов, брюшины, боковых стенок таза [286].

Несмотря на то, что магнитно-резонансная томография несколько более чувствительна и специфична при гиперпластических процессах эндометрия, чем трансвагинальная эхография, ее диагностические возможности **не выше**, чем у эхогистероскопии [286].

Магнитно-резонансная томография имеет следующие **преимущества**:

- неинвазивность;
- отсутствие лучевой нагрузки;
- трехмерность получаемых изображений;
- естественный контраст от движущейся крови;
- высокая дифференциация мягких тканей;
- возможность выполнения МР-спектроскопии для прижизненного изучения метаболизма тканей;
- позволяет точно определить характер патологического процесса;
- позволяет точно определить локализацию патологического процесса;
- позволяет выявить взаимосвязь патологического процесса с соседними органами;
- позволяет уточнить анатомическое состояние внутренних половых органов малого таза.

#### **Недостатки метода:**

- длительность получения изображения,
- высокая вероятность появления артефактов от дыхательных движений,
- невозможность выявления кальцификатов,
- невозможность обследования больных с искусственными водителями ритма, металлическими имплантатами,
- специальные требования к установке прибора,
- высокая стоимость оборудования.

Для практического здравоохранения применение таких современных методов, как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография является на сегодняшний день малодоступным. Кроме того, по информативности эти методы **не превышают** возможностей традиционной эхографии, эхогистероскопии, гистеросальпингографии и гистероскопии.

Метод **гистероскопии** стал особенно популярен и широко используется в течение последних 20 лет при обследовании гинекологических больных.

### **При помощи гистероскопии возможно:**

- визуализировать изменения, характерные для различных видов внутриматочной патологии;
- осуществить хирургические вмешательства;
- произвести контроль за эффективностью лечения.

Гистероскопия оказывается диагностически более надежной, чем диагностический кюретаж для установления причины патологического кровотечения [135, 239, 284, 326, 346].

**Гистероскопия** является достижением в диагностике и терапии гиперпластических процессов эндометрия, но она не лишена серьезных осложнений, а также требует специального обезболивания. В то время как амбулаторная гистероскопия, произведенная под местной анестезией, является надежным методом для оценки состояния полости матки при минимальном дискомфорте для пациентки. Метод позволяет достаточно точно диагностировать гиперпластические процессы эндометрия. Полипы эндометрия имеют четкие контуры, деформируют полость матки. При изменении скорости подачи жидкости в полость матки полипы эндометрия меняют форму и размер, что служит основным отличительным признаком от субмукозных миоматозных узлов. При обнаружении полипа эндометрия определяют его величину, локализацию, ширину основания и определяют метод его удаления [259, 327].

Обязательным условием для проведения гистероскопии является расширение полости матки, для чего в нее вводят те или иные среды (газообразные или жидкие). Обзорная гистероскопия обладает достаточно высокой информативностью: общая чувствительность гистероскопии в диагностике ГПЭ составляет 79%, а специфичность – 93% [339, 348]. По данным Ашрафян Л.А., чувствительность метода составляет 93,8%, специфичность – 91,3% [111]. Несмотря на преимущества, этот метод имеет свои ограничения. В диагностике деформации полости матки гистероскопия нередко дает ложноотрицательные результаты в случаях с большими узлами и полипами. Из-за большой кривизны поверхности, деформированная на большом протяжении стенка матки гистероскопически представляется ровной, а просвет щелевидным. Диагностическая ценность гистероскопии при диагностике полипов эндометрия достигает 100% [90].

Для выполнения гистероскопии необходимо дорогостоящее оборудование, что ограничивает возможность применения метода как стандартного скрининга. Прежде, чем начать выполнять исследование, специалист должен пройти специальную подготовку по использованию аппаратов и проведению манипуляций. Эндоскопы и эндоскопические инструменты очень хрупкие и требуют бережного отношения. Следует помнить, что гистероскопия относится к инвазивным методам исследования и требует анестезиологического пособия. Поэтому ее нельзя рассматривать как абсолютно безопасный метод.

Гистероскопические картины ГПЭ очень разнообразны. При ГПЭ слизистая оболочка тела матки с многочисленными неравномерно распределенными железами различной формы и величины. Сосудистый рисунок выражен, сосуды могут иметь неодинаковую толщину. Но дифференцировать тип гиперпла-

зии не всегда представляется возможным, а окончательный диагноз выставляется после морфологического исследования соскоба.

Полипы эндометрия при гистероскопии выявляются как овальные вытянутой формы образования на ножке с гладкой поверхностью, подвижные при изменении скорости вводимой в полость матки жидкости. Цвет полипов может быть от бледно-розового до ярко-красного.

С одной стороны, гистероскопия не всегда позволяет достоверно судить о морфологических особенностях и пролиферативной активности гиперплазии и полипов эндометрия. С другой стороны, с помощью гистероскопии затруднена дифференциация отдельных форм патологии эндометрия: мелкая субмукозная миома матки может быть ошибочно расценена как железисто-фиброзный полип, а эндометрий поздней стадии фазы секреции как железисто-кистозная гиперплазия эндометрия.

По мнению многих авторов, при диагностике полипов эндометрия, как и другой внутриматочной патологии, этой технике должны предшествовать другие, неинвазивные методы исследования [39, 358].

**Диагностическое выскабливание** – один из наиболее точных методов выявления патологии эндометрия. Очень важен выбор времени выскабливания. Оптимально, если оно производится за 1-2 дня до предполагаемой менструации. У женщин репродуктивного возраста, обращающихся по поводу маточного кровотечения, выскабливание должно производиться немедленно при обращении больной в тех случаях, когда пациентка попадает в стационар с сильным кровотечением, угрожающим ее жизни. В остальных случаях при наличии показаний, выскабливание производят после стандартного клинико-лабораторного дообследования пациентки [61, 81, 143, 158].

Показания к раздельному диагностическому выскабливанию [61, 81]:

- атипическое маточное кровотечение;
- другие нарушения менструального цикла при подозрении на патологию эндометрии по УЗИ, которое обязательно производить в течение нескольких менструальных циклов;
- нарушения менструального цикла у женщин группы высокого риска по развитию атипической гиперплазии и рака эндометрия.

Относительные противопоказания к раздельному диагностическому выскабливанию:

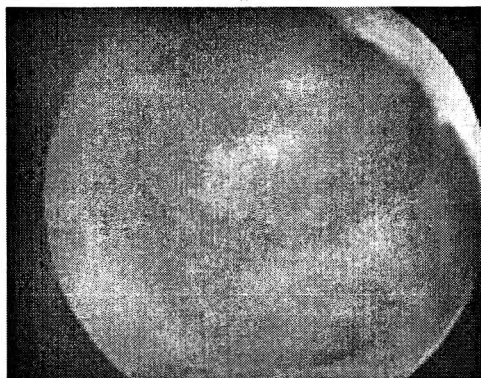
- первый эпизод нарушений менструального цикла у женщины в возрасте до 40 лет, не входящей в группу высокого риска по атипической ГПЭ и РЭ;
- противопоказания к проведению внутриматочных вмешательств на момент обращения (острые инфекционные, воспалительные заболевания);
- наличие в анамнезе сведений о недавно (3-6 месяцев) перенесенном раздельном диагностическом выскабливании при условии наличия морфологического заключения о состоянии эндометрия и отсутствии противопоказаний для гормональной терапии (исключение – атипическая ГПЭ).

Гистологический анализ соскоба эндометрия должен использоваться в целях выяснения причины (полипоз, гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит, аденокарцинома и др.).

На рисунке 17 показана гистероскопическая картина полипов эндометрия.



а



б



в

*Рисунок 17 (а, б, в)*

*Использование гистероскопии в диагностике полипов эндометрия*

Морфология эндометрия позволяет определить, какие половые гормоны и как продолжительно воздействовали на организм женщины. Хотя известно, что из-за различий индивидуальной чувствительности организма к половым гормонам этот эффект на «орган-мишень» не всегда адекватен количеству гормонов, определяемому точными методиками в крови и в моче.

Таким образом, при длительном нарушении менструальной функции диагностическое выскабливание является обязательным видом обследования, позволяющим судить о функции половых желез, способствует выявлению причины маточного кровотечения или аменореи, выбору терапевтических мероприятий [161, 176, 182, 312].

«Золотым» стандартом в диагностике внутриматочной патологии на современном этапе является **диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием соскоба.**

**Аспирационная (Pipell) биопсия эндометрия** – является одной из наиболее распространенных диагностических манипуляций в практике гинеколога. По точности диагностики патологических изменений эндометрия аспирационная биопсия не уступает диагностическому выскабливанию [143, 179, 212].

Необходимо отметить, что этот метод имеет следующие существенные преимущества:

- может производиться амбулаторно;
- является малоболезненной процедурой;
- длительность проведения манипуляции менее, чем одна минута;
- вызывает минимальную травматизацию, поскольку не требует расширения цервикального канала;
- позволяет получить ткань из любых отделов полости матки;
- снижает риск воспалительных осложнений.

Показаниями для выполнения данной манипуляции являются:

- диагностика гиперпластических процессов и рака эндометрия;
- контроль состояния эндометрия при проведении гормональной терапии;
- кровотечения на фоне гормональной контрацепции;
- кровотечения у женщин старше 40 лет;
- получение эндометрия для бактериологического исследования;
- изучение состояния эндометрия при бесплодии;
- "прорывные" кровотечения при проведении заместительной гормональной терапии;
- как часть комплексного одновременного исследования при проведении трансвагинального УЗИ или во время диагностической гистероскопии. В этих случаях диагностическая ценность и точность исследования значительно возрастает.

Противопоказаниями к выполнению аспирационной биопсии эндометрия являются:

- беременность;
- воспалительные заболевания влагалища и шейки матки (кольпит, цервицит).

На современном этапе развития медицины для проведения аспирационной биопсии используется инструмент, который назван по имени изобретателя

– Пайпель (Pipell). Это гибкий пластиковый цилиндр с боковым отверстием на конце, внутри которого имеется поршень как в шприце. После введения Pipell в полость матки, врач извлекает поршень на половину длины, что создаст отрицательное давление в цилиндре. В результате в цилиндр втягивается ткань эндометрия из различных участков, что необходимо для определения характера патологии. Затем инструмент извлекают из матки, а полученный материал отправляют в патоморфологическую лабораторию, где производится гистологическое исследование полученного биоптата. Вся процедура занимает до 1-ой минуты.

На рисунке 18 представлена схема проведения Pipell-биопсии эндометрия с помощью зонда аспирационного «Юнона» (производитель ЗАО «Медицинское предприятие Симуург», Республика Беларусь, г. Витебск).

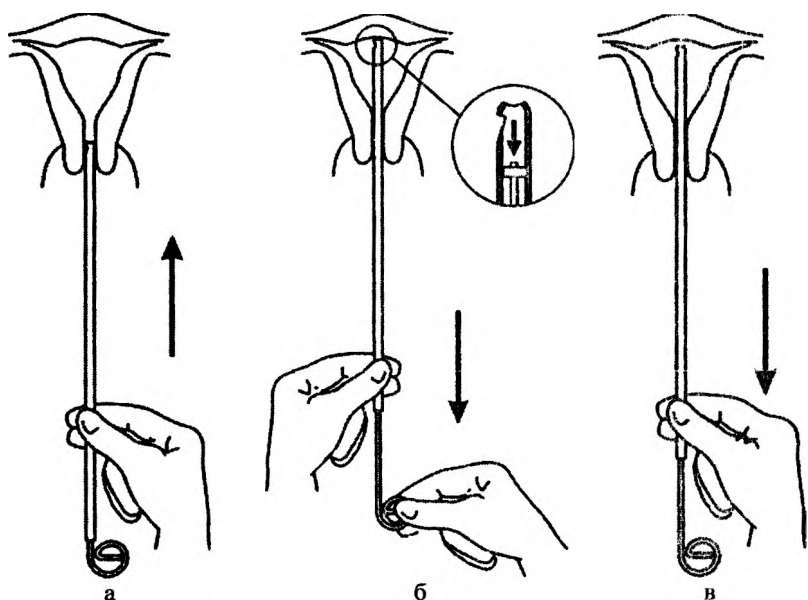


Рисунок 18 (а, б, в)

Схема проведения Pipell-биопсии эндометрия с помощью зонда аспирационного «Юнона»

Так как внешний диаметр цилиндра составляет от 2 до 4,5 мм (в зависимости от модели инструмента), нет необходимости в инструментальном расширении цервикального канала расширителями Гегара. А, соответственно, не нужно проводить обезболивание пациентки. Кроме того, Pipell – одноразовый инструмент, который выпускается в стерильной упаковке. Это исключает возможность инфицирования.

По точности диагностики патологических изменений эндометрия аспирационная биопсия не уступает диагностическому выскабливанию. Чувстви-

тельность метода составляет 62,5–91,5%, специфичность — 94%, ложноположительные результаты встречаются в 31% случаев, ложноотрицательные — 7,9%.

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что Pipell-биопсия проще и дешевле обычной биопсии и имеет особые преимущества перед обычной процедурой в ситуациях, когда у пациентки есть риск распространения эндометриоза, раковых клеток, бесплодие, а также при некоторых общих заболеваниях (например, сахарном диабете). Pipell-биопсия позволяет проводить исследование практически безболезненно и без осложнений, в любое время, избегать лишних материальных затрат. Это имеет огромное значение, если тактика ведения пациентки требует регулярного повторного забора эндометрия для исследования.

В нашей республике зарегистрирован и апробирован зонд аспирационный «Юнона» (производитель ЗАО «Медицинское предприятие Симург», республика Беларусь, г. Витебск). Необходимо отметить, что в республике Беларусь документ, регламентирующий методику исследования, не переиздавался более 25 лет до 2009 года. И только 2009 году издана инструкция по применению «Инструменты и правила взятия материала для цитологического исследования при профилактических осмотрах женского населения», регистрационный № 185-1208. Методика исследования материала состоит в том, что полученный при аспирационной биопсии материал тонким слоем наносят на 2 чистых обезжиренных сухих стекла. Толщина стекла не более 1,5 мм. Избыток крови осторожно «оттягивается» ватным или марлевым шариком. Площадь нанесения материала не менее 2/3 площади поверхности стекла, 1/4 площади стекла остается для его маркировки. Таким образом, полученный при аспирационной биопсии материал применяется только для цитологического исследования.

Учитывая, что метод аспирационной биопсии, несомненно, является экономически выгодным, поскольку может выполняться в амбулаторных условиях и не требует анестезии, мы поставили перед собой цель его усовершенствовать, сочетая цитологический и гистологический методы исследования полученного материала.

Для достижения поставленной цели нами обследовано 150 пациенток (50 женщин репродуктивного возраста, 50 – пременопаузального и 50 – постменопаузального).

Аспирационной биопсии эндометрия были подвергнуты пациентки, госпитализированные в гинекологическое отделение для раздельного диагностического выскабливания и гистероскопии. Перед проведением раздельного диагностического выскабливания в асептических условиях после фиксации шейки матки пулевými щипцами за переднюю губу без расширения цервикального канала аспирационным зондом «Юнона» (производитель ЗАО «Медицинское предприятие Симург», республика Беларусь, г. Витебск) производилась аспирационная биопсия эндометрия. После извлечения аспирационного зонда из матки полученный материал помещали во флакон и заливали 10% раствором нейтрального формалина. Флакон маркировался и направлялся для стандартного гистологического исследования. Затем в шприц набирали 4-5 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида и через аспирационный зонд производился смыв оставшегося в инструменте материала; смывную жидкость помещали в

центрифужную пробирку и центрифугировали 8 мин при скорости вращения центрифуги не более 1000 об/мин (при большей скорости возможно разрушение клеток эндометрия). Надосадочную жидкость сливали, а из осадка приготавливали цитологические препараты, которые маркировали и направляли в цитологическую лабораторию. После проведения аспирационной биопсии проводили раздельное диагностическое выскабливание по стандартной методике с последующим направлением материала в гистологическую лабораторию.

В дальнейшем мы сравнивали данные цитологического и гистологического исследования полученного путем раздельного диагностического выскабливания и аспирационной биопсии материала.

Показаниями для проведения исследования были:

- аномальные маточные кровотечения, причина которых не была установлена в результате проведения раздельного диагностического выскабливания;

- плановое динамическое наблюдение за эффективностью гормональной терапии;

- кровотечения на фоне гормональной контрацепции;

- кровотечения у женщин старше 40 лет;

- наличие признаков атипии железистого эпителия, выявленное при профилактическом цитологическом исследовании женщин, у которых нет видимых патологических изменений на шейке матки;

- утолщение эндометрия, выявленное при УЗИ у женщин, принимающих ЗГТ или при обследовании в связи с миомой матки, кистами яичников, эндометриозом, подозрением на гиперпластические процессы эндометрия;

- изучение состояния эндометрия при бесплодии.

При анализе результатов нас в первую очередь интересовал сам факт наличия в аспирате материала, пригодного для гистологического и цитологического исследования. Материал считали информативным (т. е. пригодным для гистологического исследования), если в заключении патоморфолога были названы структуры эндометрия: железы, строма, признаки физиологических фаз цикла, простая или сложная гиперплазия эндометрия с атипией или без атипии, структуры полипа, дегенеративные, воспалительные изменения. Материал считали информативным при проведении цитологического исследования, если в заключении было указано, что в препарате имеется эндометриальный эпителий, и описана его характеристика – мономорфный, с признаками пролиферации или секреции, деструкции, атипии и ее степени, подозрение на рак или картина рака без сомнения.

Из 50 пациенток репродуктивного возраста (табл. 5) у 35 (70,0%) материал аспирата был информативным и при цитологическом и при гистологическом исследовании. У 12-ти женщин (24,0%) репродуктивного возраста материал оказался информативным при гистологическом исследовании, но не информативным при цитологическом исследовании. А у 2-х (4,0%) пациенток репродуктивного возраста материал был информативен при цитологическом исследовании, но не информативен при гистологическом исследовании. И только у



1-ой (2,0%) женщины материал был не информативен ни при цитологическом, ни при гистологическом исследовании.

Из 50 пациенток перименопаузального возраста (табл. 10) у 33-х (66,0%) материал аспирата был информативным и при цитологическом и при гистологическом исследовании. У 11-ти женщин (22,0%) перименопаузального возраста материал оказался информативным при гистологическом исследовании, но не информативным при цитологическом исследовании. А у 4-х (8,0%) пациенток перименопаузального возраста материал был информативен при цитологическом исследовании, но не информативен при гистологическом исследовании. И только у 2-х (4,0%) женщин материал был не информативен ни при цитологическом, ни при гистологическом исследовании.

Таблица 10

**Оценка пригодности аспирационного материала для гистологического и цитологического исследования у пациенток репродуктивного, перименопаузального и постменопаузального возрастных периодов**

Возрастная группа пациенток		Информативность исследования аспирата			
		Для Г* и Ц** исследования	Для Г* исследования	Для Ц** исследования	Н*** материал
Репродуктивный возраст (n=50)	абс.	35	12	2	1
	%±m	70,0±6,5	24,0±6,1	4,0±2,8	2,0±2,0
Перименопаузальный возраст (n=50)	абс.	33	11	4	2
	%±m	66,0±6,8	22,0±5,9	8,0±3,9	4,0±2,8
Постменопаузальный возраст (n=50)	абс.	34	2	12	2
	%±m	68,0±6,7	4,0±2,8	24,0±6,1	4,0±2,8
Репродуктивный Возраст (n=50)	абс.	102	25	18	5
	%±m	68,0±3,8	16,7±3,0	12,0±2,7	3,3±1,4

**Примечание:** \*гистологический метод исследования (Г);

\*\*цитологический метод исследования (Ц);

\*\*\* неинформативный материал (Н).

У пациенток постменопаузального возраста (табл. 10) результаты аспирационного исследования отличались тем, что относительно больший вклад давало цитологическое исследование. Так, из 50-ти больных, материал аспирата оказался информативным только при цитологическом исследовании – у 12-ти (24,0 %). А информативным аспират оказался как при гистологическом, так и при цитологическом исследовании – у 34 (68,0%) женщин этой группы.

В сумме же, аспирационное исследование позволило получить информативные результаты у 145 из 150 больных (96,7 %). У 5 больных (3,3%) в цитологических препаратах не было обнаружено клеток эндометриального эпителия либо они плохо просматривались на фоне эритроцитов, слизи, бесструктурных масс. Это можно считать дефектами приготовления цитологических препаратов и недостатками техники получения аспирата. Некоторые из этих недостатков можно избежать:

– предметные стекла должны быть тщательно обезжирены;

– при наличии в полости матки серозной жидкости, гноя, крови следует их, по возможности, полностью удалить и только после этого получить материал для цитологического исследования;

– после центрифугирования, сливания надосадочной жидкости при приготовлении цитологического препарата, избыток жидкости на предметном стекле удаляется фильтровальной бумагой.

Кроме того, далее мы анализируем данные таким образом, чтобы были видны результаты использования только цитологического или только гистологического метода исследования полученного аспирационного содержимого (таблица 11).

Таблица 11

**Оценка пригодности аспирационного материала только для гистологического или цитологического исследования у пациенток репродуктивного, перименопаузального и постменопаузального возрастных периодов**

Возрастная группа пациенток		Информативность исследования аспирата	
		Гистологическая	Цитологическая
Репродуктивный Возраст (n=50)	абс.	47	37
	%±m	94,0±3,4*	74,0±6,3
Перименопаузальный (n=50)	абс.	44	37
	%±m	88,0±4,6*	74,0±6,3
Постменопаузальный Возраст (n=50)	абс.	36	46
	%±m	72,0±6,4*	92,0±3,9
Всего пациенток (n=150)	абс.	127	120
	%±m	84,6±3,0*	80,0±3,3

**Примечание:** \*различия статистически значимы по отношению к цитологическому методу ( $p < 0,05$ ).

Из таблицы 11 видно, что, несмотря на то, что материал, полученный при аспирационной биопсии обладает информативностью для цитологического метода исследования в высоком проценте случаев (что согласуется с данными литературы), информативность гистологического исследования полученного материала достоверно ( $p < 0,05$ ) выше в репродуктивном и перименопаузальном возрастных периодах. Кроме того, гистологический диагноз полнее и убедительнее, чем цитологический, если изменения имеют доброкачественный характер. Например, при полипе в цитологическом препарате могут быть обнаружены признаки пролиферации эндометриального эпителия, часто с формированием сосочковых структур, а при гистологическом исследовании описывается конкретно структура фрагмента полипа и т.д. Убедительные признаки рака по данным цитологического и гистологического исследований в равной степени являются показанием для хирургического лечения.

Таким образом:

– простота использования способа дает возможность широкого внедрения в практику работы женских консультаций;

– использование комплексного гистологического и цитологического метода исследования материала, полученного при Пайпель-биопсии, улучшает качество диагностики внутриматочной патологии;

– метод не требует госпитализации и анестезии, что значительно снижает экономические затраты.

Учитывая, что в Республике Беларусь в настоящее время ведущими методами диагностики патологии эндометрия являются: УЗИ, гистероскопия и диагностическое выскабливание, мы провели анализ вышеупомянутых методов исследования на примере женщин репродуктивного возраста. С этой целью нами произведен ретроспективный анализ 492 историй болезни пациенток репродуктивного возраста, госпитализированных в гинекологическое отделение для проведения раздельного диагностического выскабливания с подозрением на гиперпластический процесс эндометрия. Эти женщины были госпитализированы в гинекологическое отделение в плановом порядке. УЗИ органов малого таза производилось в условиях женских консультаций. Толщина эндометрия по данным трансвагинального УЗИ составила  $10,2 \pm 5,9$  мм. Причем, ультразвуковым критерием постановки диагноза чаще всего была неоднородность эндометрия, а не его толщина и соответствие дню менструального цикла. Нами проанализировано совпадение ультразвукового диагноза с окончательным гистологическим заключением после раздельного диагностического выскабливания. Совпадение наблюдалось в 63,1% случаев, тогда как в 36,9% заключения не совпадали (рис.19).



*Рисунок 19*

*Ретроспективный анализ совпадения результатов ультразвукового исследования с данными патогистологического исследования в диагностике фоновых и предраковых заболеваний эндометрия*

Такой высокий процент несовпадения результатов, вероятно, можно объяснить эхографическим опытом врачей и сложностью интерпретации ультразвуковых данных, полученных на аппаратах среднего и низкого класса, которыми оборудованы женские консультации. Однако вопрос оснащения ультразвуковым оборудованием учреждений часто лежит за пределами компетенции главных врачей и, тем более, специалистов ультразвуковой диагностики. Подавляющее большинство лечебных учреждений оснащены ультразвуковой аппаратурой невысокого класса с низкой разрешающей способностью, что существенно снижает качество диагностики.

В результате изучения данных анамнеза мы обратили внимание на то, что перед тем, как пациентки были направлены для раздельного диагностиче-

ского выскабливания, трансвагинальное УЗИ органов малого таза в 91,5% случаев им производилось однократно. Кроме того, в 42,7% случаев пациентки не предъявляли никаких жалоб, и только данные УЗИ послужили основанием для госпитализации.

Для повышения качества ультразвуковой диагностики фоновых и предраковых заболеваний эндометрия необходимо:

- придерживаться четких критериев диагностики ГПЭ;
- производить исследование в течение 2-3 менструальных циклов для более точного подтверждения диагноза, особенно при отсутствии жалоб;
- оснащение лечебных учреждений аппаратурой высокого и экспертного класса;
- постоянное повышение квалификации врачей ультразвуковой диагностики.

Нами также проанализирована частота совпадения гистероскопического заключения с окончательным гистологическим заключением. Совпадение наблюдалось в 71,1% случаев, тогда как в 28,9% отмечалось несовпадение результатов (рис.20).



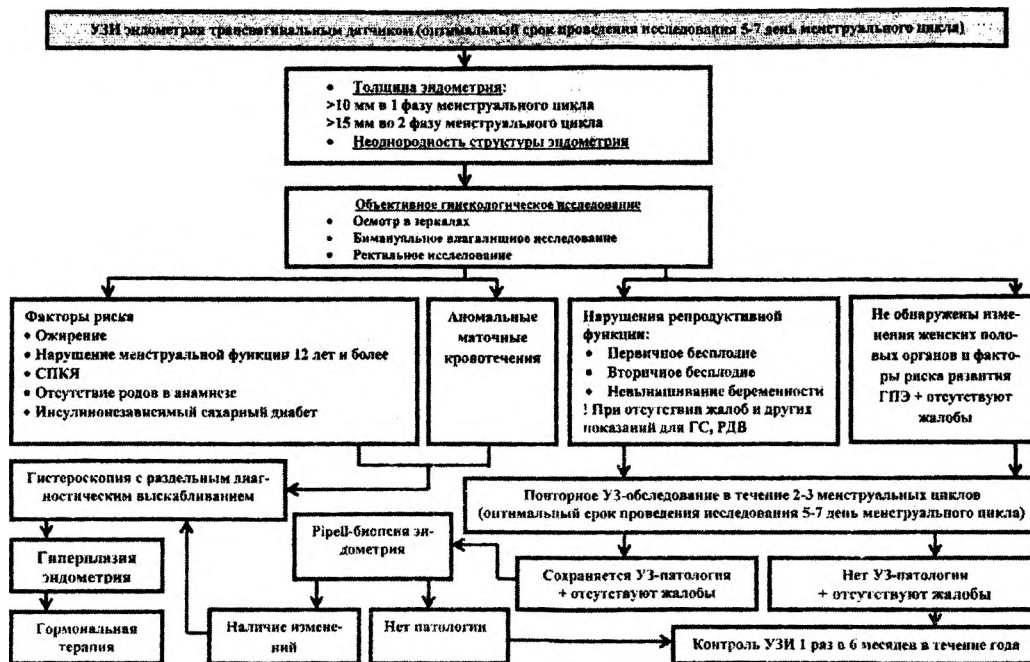
*Рисунок 20*

*Ретроспективный анализ совпадения результатов гистероскопии с данными патогистологического исследования в диагностике фоновых и предраковых заболеваний эндометрия*

Поскольку выскабливание приводит к обширной травме и раневой поверхности, ослабляет местные защитные факторы, а по данным произведенного нами ретроспективного анализа в 1/3 случаев ультразвуковое заключение не совпадает с гистологическим заключением и в подавляющем большинстве случаев служит основанием для госпитализации и отдельного диагностического выскабливания, мы предлагаем шире использовать Pipell-биопсию эндометрия. С этой целью нами разработан алгоритм диагностики гиперпластических процессов эндометрия. Мы предлагаем в некоторых случаях заменить диагностическое выскабливание на Pipell-биопсию эндометрия, которая менее инвазивна, не требует расширения цервикального канала и специальной анестезии, а по данным литературы [143, 179, 212, 320], диагностическая ценность ее практи-

чески не уступает диагностическому выскабливанию. С нашей точки зрения, к Pipell-биопсии эндометрия следует прибегать именно в тех случаях, когда пациентка не предъявляет жалоб, не входит в группу высокого риска развития гиперпластических процессов эндометрия, а подозрение на фоновый процесс эндометрия является результатом произведенного в нескольких менструальных циклах трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза. Данный алгоритм позволит снизить количество необоснованных выскабливаний.

## Алгоритм диагностики гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде



## **Лечение гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде**

Существуют консервативные (гормональная терапия) и хирургические методы лечения (абляция эндометрия, трансцервикальная резекция эндометрия, гистерэктомия) гиперпластических процессов эндометрия.

При определении тактики лечения пациенток с ГПЭ в репродуктивном периоде необходимо решить ряд задач. Основной вопрос, определяющий тактику – сохранение репродуктивной функции пациенток. Поэтому преимущество отдается консервативным методам терапии после адекватного удаления патологически измененного эндометрия [251].

## **Гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия**

Ведущее место в лечении ГПЭ в репродуктивном возрасте принадлежит **гормональной терапии**. Гормональная терапия в лечении данной патологии оказывает местное воздействие на эндометрий (подавляет пролиферацию клеток слизистой оболочки матки) и центральное действие (ингибирует секрецию гонадотропинов в гипофизе, тормозит стероидогенез в яичниках) [168, 194, 203, 210, 278, 281].

Гормональная терапия в репродуктивном возрасте направлена на устранение ановуляции, установление циклической секреторной трансформации эндометрия, регуляцию ритма менструаций, и соответственно, восстановление репродуктивной функции.

Гормональную терапию ГПЭ нельзя начинать без предварительного **гистологического исследования** соскоба эндометрия и эндоцервикса, который является необходимым лечебно-диагностическим мероприятием. Дальнейшая консервативная терапия или оперативное лечение представляют собой профилактику рецидивов заболевания [61, 81].

Эффективность гормонотерапии зависит во многом от состояния рецепторных систем клеток эндометрия.

Функция рецепторов и гормоночувствительность гиперплазированного эндометрия зависит от многих эндо- и экзогенных факторов:

- состояния нейрообменно-эндокринной системы;
- генетической предрасположенности;
- перенесенных и сопутствующих генитальных и экстрагенитальных заболеваний;
- химических, физических и других факторов внешней среды, которые действуют на слизистую оболочку матки и организм в целом.

## **Основные принципы лечения гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном возрасте [32, 61, 81, 272, 305]:**

- 1) остановка кровотечения;
- 2) восстановление менструальной функции;
- 3) профилактика рецидивов заболевания.

## Основные критерии выбора гормональной терапии [61, 360]

Эффективность терапии и последующих профилактических мероприятий зависят от соблюдения следующих принципиальных положений.

- Морфологическая характеристика гиперплазии.
- Возраст больной.
- Дополнительные цели – планируемая беременность.
- Наличие или отсутствие гиперандрогении.
- Характер течения заболевания (наличие или отсутствие рецидивов).
- Наличие или отсутствие сопутствующих пролиферативных процессов миометрия (миома матки, аденомиоз).
- Наличие или отсутствие метаболических нарушений.
- Сопутствующая экстрагенитальная патология.
- Противопоказания:
  - ❖ отсутствие эффекта консервативного лечения предраковых состояний эндометрия;
  - ❖ рецидивирование предраковых процессов эндометрия;
  - ❖ противопоказания к гормональной терапии.

### Консервативная фармакотерапия гиперплазии эндометрия включает назначение:

- гестагенов;
- комбинированных оральных контрацептивов;
- антигонадотропных препаратов;
- агонистов гонадолиберина.

Обязательно при назначении гормональной терапии у пациенток со стойким нарушением менструального цикла, когда нет объективных и правильных данных о дате последней менструации, что важно для определения дня назначения терапии, ориентироваться на день предполагаемого менструального цикла, рассчитанного ретроспективно или по предложенной формуле [80]:

$$\frac{365 \cdot n + \Pi_1 + \Pi_2}{C} = X \text{ (день цикла)}$$

365 – число дней в году,  
n – возраст больной,  
 $\Pi_1$  – дни високосных годов,  
 $\Pi_2$  – дни, прожитые после дня рождения,  
C – продолжительность цикла,  
X – день предполагаемого цикла  
Ошибка метода  $\pm 3,9$  дней.



## Гестагены

Прогестины являются эффективным методом лечения ГПЭ и относятся к стероидным гормонам. При наличии сложной или атипической ГПЭ показано длительное введение больших доз прогестинов. В большинстве случаев это приводит к прекращению маточного кровотечения и регрессу гиперплазии в течение 8-12 недель терапии [32, 61, 81, 175, 214, 257, 285, 292, 299, 304, 340, 341, 350, 361].

При эффективном лечении прогестинами, гистологическое исследование показывает неактивный эндометрий. В его строении развивается выраженная псевдодецидуальная реакция, а железы меньше выступают, уменьшается их количество, снижается митотическая активность клеток. Эти эффекты развиваются благодаря антиэстрогенному влиянию прогестинов. Кроме того, прогестины снижают количество и активность эстрогеновых рецепторов, а также повышают уровень клеточной эстроген-дегидрогеназы [90].

Т.о. эстрогенная стимуляция снижается, блокируется рост желез. Скорее всего, этот механизм лежит в основе подавления дисплазии под действием прогестинов, однако молекулярный механизм процесса в железах остается до конца не ясным.

Все гестагены можно разделить на натуральные (прогестерон) и синтетические.

### Механизм действия гестагенов:

- изменяют состояние клетки, активность ее синтетического аппарата путем взаимодействия со специфическими мембранными и ядерными гестагенными рецепторами [56, 90].
- могут связываться с другими типами стероидных рецепторов (минералокортикоидными, глюкокортикоидными, андрогенными), что определяет особенности их действия [90].

Таблица 12

#### Фармакологические эффекты синтетических гестагенов [90]

Гестагенный эффект	секреторные изменения подготовленного эстрогеном эндометрия и подавление выработки лютеинизирующего гормона, блокада овуляции
Слабый эстрогенный эффект	метаболиты норэтистерона и тиболона активируют эстрогенные рецепторы
Антиэстрогенный эффект	у всех гестагенов
Андрогенный эффект	за исключением диеногеста
Антиандрогенный эффект	связан с блокированием выработки гонадотропинов гипофизом, блокированием андрогенных рецепторов, ингибированием активности 5 $\alpha$ -редуктазы
Антиминералокортикоидный эффект	только у дроспиренона (конкурентный ингибитор альдостероновых рецепторов в почках)
Регуляция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы	По механизму обратной связи

Таблица 13

**Биологические эффекты натуральных гестагенов [90]**

<b>Биологические эффекты натуральных гестагенов</b>
Секреторная трансформация пролиферирующего эндометрия
Образование густой и вязкой цервикальной слизи
Снижение активности гладкой мускулатуры матки и половых путей
Подъем ректальной (базальной) температуры во второй фазе менструального цикла
Стимулирование роста молочных желез, подготовка их к секреции
Влияние на обменные процессы с преобладанием катаболического эффекта
Обладает свойствами антагониста альдостерона

Таблица 14

**Фармакологическая активность гестагенов [90]**

<b>Гестаген</b>	<b>Эффекты</b>					
	<b>Гестагенный</b>	<b>Эстрогенный</b>	<b>Антиэстрогенный</b>	<b>Андрогенный</b>	<b>Антиандрогенный</b>	<b>Антиминералокортикоидный</b>
Прогестерон	+	-	+	-	±	+
<b>Производные прогестерона</b>						
Ципротерон	+	-	+	-	+	-
Дидрогестерон	+	-	+	-	-	-
Гидроксипрогестерон	+	-	+	+	-	-
Хлормадион	+	-	-	-	+	-
<b>Производный 19-нортестостерона</b>						
Норэтистерона ацетат	+	+	+	+	-	-
Линестренол	+	+	+	+	-	-
Левоноргестрел	+	-	+	+	-	-
Дезогестрел	+	-	+	+	-	-
Гестоден	+	-	+	+	-	+
Норгестимат	+	-	+	+	-	-
Тиболон	+	+	-	+	-	-
Диеногест	+	-	-	-	+	-
<b>Производные спиронолактона</b>						
Дросперинон	+	-	-	-	+	+

Например, прогестерон связывается с минералокортикоидными рецепторами и обладает антиминералокортикоидным действием. Медроксипрогесте-

рона ацетат, связываясь с глюкокортикоидными рецепторами, обуславливает небольшую глюкокортикоидную активность.

На настоящее время фармакокинетика гестагенов изучена недостаточно. Данные о фармакокинетике гестагенов представлены в таблице 15.

Таблица 15

**Фармакокинетика гестагенов [90]**

Гестаген	Биодоступность, %	Метаболизм	Период достижения максимальной концентрации, ч	Период полувыведения, ч	Путь элиминации
Прогестерон	-	в печени	1-4	< 1	Почечный
МПА внутрь	-	в печени	2-4	30	Почечный
МПА в/м	-	нет пресистемного метаболизма	3 недели	50 дней	Почечный
Мегестрол ацетат	-	в печени	2-3	38-40	Почечный
Норэтистерон	64	выражен пресистемный метаболизм	1,2-2	6-12	Почечный
Левоноргестрел	89	нет пресистемного метаболизма	0,5-1,4	13-24	Почечный
Гестоден	99	в печени	1,7	10	Почечный
Дезогестрел	76	активная форма - 3 кето- дезогестрел	1,6	12,6	Почечный
Диеногест	96	нет пресистемного метаболизма	1-2	6,5-12	Почечный

**Побочные эффекты**

- «Прорывные» маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения.
- Аменорея.
- Гипергликемия.
- Галакторея, кожная сыпь, депрессии (редко).
- Тромбоземболии и тромбозы (наблюдаются редко).
- Развитие симптомов гиперкортицизма.
- Головная боль, изменение настроения, нервозность, увеличение яичников и развитие кист (проходят, как правило, без хирургического лечения).
- Местно (инъекции, имплантации) боль, покраснение, раздражение.
- Акне, напряжение и боль в молочных железах, приливы, бессонница, потеря или прибавка веса, тошнота.
- Может быть повышение частоты развития рака молочной железы, инфаркта миокарда, инсульта.

## Противопоказания

Гиперчувствительность, гормонально-зависимые опухоли (злокачественные опухоли молочной железы, органов малого таза), заболевания печени, острый тромбоз, тромбоз или тромбоэмболия, беременность, маточные кровотечения неясного генеза.

Гормоны относительно противопоказаны при бронхиальной астме, тяжелой артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, эпилепсии, мигрени.

Не рекомендуются при тяжелых формах сахарного диабета.

Прогестагены подавляют продукцию лютеинизирующего гормона, не влияя на уровень фолликулостимулирующего гонадотропина. В то же время, считается, что синтетические гестагены действуют не непосредственно на аденогипофиз, а управляют продукцией гипоталамусом рилизинг-факторов. В отношении эндометрия следует отметить, что влияние синтетических прогестагенов на эти структуры определяется типом химического вещества. В частности, дериваты 19-нортестостерона (норэтистерон, линестренол, дидрогестерон) оказывают неодинаковое воздействие на различные компоненты эндометриальной ткани: строма резко васкуляризируется, становится отечной и приобретает признаки децидуальной трансформации; напротив, железы атрофируются и теряют секреторную способность. Прогестагены активно связываются с эстроген- и прогестерон-связывающими рецепторами в тканях мишенях, высвобождая при этом рецепторы к андрогенам — т.е. обладают прямым антиэстрогенным и антипрогестероновым действием.

### Особенности терапии прогестинами в репродуктивном возрасте

- Доза дидрогестерона, которая обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия (15 мг в сутки), в два раза меньше дозы, которая необходима для блокады овуляции (30 мг в сутки).
- Женщинам репродуктивного возраста, которые планируют беременность, предпочтительно назначать прогестины при простой гиперплазии эндометрия без атипии.
- При сложной гиперплазии эндометрия без атипии и отсутствии отягощающих факторов следует придерживаться тех же принципов.
- При использовании дидрогестерона и прогестерона в микрогранулах при лечении простой гиперплазии эндометрия без атипии следует назначать адекватные дозировки препаратов.
- Необходимо учитывать, что сложная гиперплазия эндометрия без атипии является более тяжелым состоянием, поэтому в данном случае оправдано назначение прогестинов пролонгированного действия. В данном случае не обосновано назначение дидрогестерона и прогестерона в микрогранулах. В данной ситуации следует применять препараты с сильным гестагенным действием на эндометрий: норэтистерон, линестренол, препараты пролонгированного действия.
- При наличии атипической гиперплазии эндометрия как простой, так и сложной, из широкого спектра прогестинов следует назначать только препараты пролонгированного действия.

- Использование ЛНГ-ВМС является рациональным выбором терапии у пациенток в репродуктивном возрасте, которые не планируют беременность.
- Не следует применять ЛНГ-ВМС при лечении атипичической гиперплазии эндометрия, поскольку после введения ВМС в полость матки затруднен гистологический контроль за состоянием эндометрия.

В лечении ГПЭ наиболее важны два эффекта прогестинов: секреторная трансформация эндометрия и подавление овуляции.

**Выраженным трансформирующим действием обладают:**

- медроксипрогестерона ацетат;
- линестренол;
- ципротерона ацетат (входит в состав КОК).

В табл. 16 мы приводим международные и торговые названия гестагенных препаратов и данные об их регистрации в Республике Беларусь.

Таблица 16

**Международные и торговые названия гестагенных препаратов**

Международное название	Торговое название
Дидрогестерон	Дюфастон <sup>1</sup>
Норэтистерон	Норколут <sup>1</sup>
Прогестерон	Оксипрогестерона капронат <sup>1</sup> , Прогестерон <sup>1</sup> , Крайнон <sup>1</sup> , Прожестин-КР <sup>1</sup> , Прожестофель <sup>2</sup> , Ментен <sup>2</sup>
Прогестерон (в микрогранулах)	Утрожестан <sup>1</sup>
Линестренол	Оргаметрил <sup>1</sup> , Эксклютон <sup>1</sup>
Медроксипрогестерона ацетат	Депо-Провера <sup>1</sup> , Провера <sup>1</sup>
Левоноргестрел-ВМС (ЛНГ-ВМС)	Мирена <sup>1</sup>
Тиболон	Ливиал <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Зарегистрированы в РБ по состоянию на 2010 г.

<sup>2</sup> Не зарегистрированы в РБ по состоянию на 2010 г.

В табл. 17-20 мы приводим схемы лечения гестагенами различных вариантов ГПЭ в репродуктивном периоде.

В последнее десятилетие начали применять внутриматочные средства (ВМС), содержащие гормоны. К таким ВМС относится внутриматочная система, содержащая **левоноргестрел**.

Внутриматочная система, содержащая левоноргестрел, впервые апробирована в Финляндии в 1990 г., стала доступной в более, чем 100 странах мира. После успешного внедрения внутриматочной системы, содержащей левоноргестрел, в Финляндии и скандинавских странах она стала доступна в большинстве европейских стран, начиная с середины 1990-ых, а в Соединенных Штатах с 2001. Изначально внутриматочная система с левоноргестрелом была предложена как метод длительной контрацепции [205, 266, 298, 333, 336, 355].

Таблица 17

Схемы лечения гестагенами простой гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте

Препарат	Способ введения	Дозировка, схема терапии	Продолжительность терапии
Дидрогестерон	внутрь	10–20 мг 2 р/сут с 14-го по 28-й день менструального цикла	6 мес.
Норэтистерон	внутрь	5–10 мг 1 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Прогестерон (в микрогранулах)	внутрь	400 мг 1 р/сут с 14-го по 28-й день менструального цикла	6 мес.
Прогестерон	в/м	125 мг на 17-й и 21-й дни менструального цикла	6 мес.
ЛНГ-ВМС	ввести в полость матки	на 4–6 день менструального цикла	однократно

Таблица 18

Схемы лечения гестагенами простой рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте

Препарат	Способ введения	Дозировка, схема терапии	Продолжительность терапии
Дидрогестерон	внутрь	10–20 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Норэтистерон	внутрь	5–10 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Прогестерон (в микрогранулах)	внутрь	400 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Прогестерон	в/м	125–250 мг на 14-й, 17-й и 21-й дни менструального цикла или 125–250 мг 2 р/нед	6 мес.
Медروксипрогестерона ацетат	в/м	150–500 мг 1 р/нед или 150 мг 1 раз в 2 недели 4 инъекции, затем 1 раз в 3 недели 6 инъекций	6 мес.
ЛНГ-ВМС	ввести в полость матки	на 4–6 день менструального цикла	однократно

Таблица 19

Схемы лечения гестагенами сложной гиперплазии без атипии в репродуктивном возрасте, при отсутствии факторов риска

Препарат	Способ введения	Дозировка, схема терапии	Продолжительность терапии
Норэтистерон	внутрь	5–10 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Медروксипрогестерона ацетат	в/м	150–500 мг 1 р/нед или 150 мг 1 раз в 2 недели 4 инъекции, затем 1 раз в 3 недели 6 инъекций	6 мес.
Прогестерон	в/м	125–250 мг на 14-й, 17-й и 21-й дни менструального цикла или 125–250 мг 2 р/нед	6 мес.
ЛНГ-ВМС	ввести в полость матки	на 4–6 день менструального цикла	однократно

Таблица 20

Схемы лечения прогестинами аденоматозной и атипической гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте

Препарат	Способ введения	Дозировка, схема терапии	Продолжительность терапии
Прогестерон	в/м	250–500 мг 2 р/нед	6 мес.
Медроксипрогестерона ацетат	в/м	150–500 мг 1 р/нед или 150 мг 1 раз в 2 недели 4 инъекции, затем 1 раз в 3 недели 6 инъекций	6 мес.

Внутриматочная система с левоноргестрелом вводится в полость матки на 4–6-й день менструального цикла, оказывает [61, 81, 85, 86]:

- локальное действие на эндометрий;
- системное действие на продукцию эстрадиола проявляется слабо.

После введения Мирены:

- развивается атрофия эпителия;
- исчезает пролиферативная активность и децидуализация стромы;
- развивается высокая экспрессия ИФР-1 связывающего протеина;
- снижается биологическая активность ИФР-1.

Далее мы приводим исследования различных авторов, изучавших действие прогестинов в лечении ГПЭ.

До настоящего времени связь между апоптозом и терапевтическим эффектом прогестина пока еще подробно не изучена. В данном направлении интерес представляет исследование С.А. Амеэсуа и соавт., которые использовали гистологические образцы и клеточные линии Ishikawa до и после применения прогестинов в качестве *in vivo* и *in vitro* моделей клеточных эффектов прогестинов. Основное внимание уделялось влиянию препаратов на апоптотическую активность [144].

Авторы показали, что в группах пациенток как с эффектом, так и без эффекта от лечения ГПЭ прогестинами произошло значительное снижение числа эпителиальных клеток в железах на фоне лечения. В группе с терапевтическим эффектом среднее число клеток в железах снизилось с 218 до 79 ( $p < 0,0001$ ). В группе с неудачными результатами лечения число клеток в железах снизилось с 216 клеток до 157 ( $p=0,005$ ). Снижение количества клеток в железах в первой группе было значительно выше, чем во второй ( $p=0,005$ ). Однако при сравнении числа клеток в образцах первой группы и участках атрофического эндометрия во второй группе различий не выявлено.

Определение количества апоптотических клеток *in situ* выявило значительное снижение программированной клеточной гибели на фоне терапии прогестинами у пациенток с неудачными результатами лечения и отсутствие изменений скорости апоптоза в группе с успешным лечением. Среднее число апоптотических клеток в 10 полях зрения во 2 группе снизилось с 7,9 до лечения до 3,1 после лечения ( $p=0,03$ ). В 1 группе среднее число апоптотических клеток в 10 полях зрения снизилось с 9,8 до лечения до 7,0 после лечения – изменения статистически недостоверны ( $p=0,99$ ).

Поскольку С.А. Амеэсуа и соавт. не заметили повышения уровня апоптоза в образцах эндометрия после лечения, в то время как количество клеток в железах резко уменьшилось, они предположили, что снижение числа клеток после воздействия прогестинами может быть вызвано либо ранним апоптозом, либо апоптоз-независимой клеточной гибелью. Для изучения первой гипотезы авторы использовали клеточную линию Ishikawa в качестве *in vitro* модели, так как она содержит рецепторы к прогестерону [144].

Когда клетки линии Ishikawa подвергаются апоптозу, они выходят из клеточного слоя. Поскольку среда меняется каждые 24 часа, слущенные апоптотические клетки удаляются и не учитываются. Измеренная апоптотическая активность оставшихся клеток является репрезентативной, так как среднее количество слущенных клеток в изучаемое время (менее 72 часов) составляет менее 5% общего количества клеток. Достоверно апоптотическая активность не повышалась в течение 48 часов гормонального воздействия 10 мкмоль прогестерона. Затем начиналось повышение уровня апоптоза, продолжавшееся до 72 часов прогестеронового воздействия. Через 24 часа после воздействия прогестероном отмечалось повышение клеточного апоптоза на 7,3%, но это изменение статистически не достоверно ( $p=0,8$ ). Через 48 часов после лечения апоптотическая активность клеток, которые подверглись воздействию прогестерона, была на 42,6% выше, чем таковой показатель нелеченых клеток ( $p=0,04$ ). Апоптоз, который измерялся через 72 часа инкубации, был на 37,2% выше в клетках, которые подверглись воздействию прогестероном, в сравнении с клет-



ками, которые не подвергались воздействию прогестерона ( $p=0,04$ ). Через 12 часов после гормонального лечения не было отмечено определяемых изменений уровня апоптоза. Усиления апоптоза в обеих группах тоже не наблюдалось через 96 часов и позднее.

Следовательно, длительная терапия высокими дозами прогестинов сочетается с атрофией эндометрия после успешного лечения ГПЭ. До конца не ясен механизм, который лежит в основе этих гистологических изменений. Одним из компонентов терапевтического эффекта прогестинов может быть индукция активности апоптоза, что может помочь объяснить выраженную редукцию железистого аппарата при успешном лечении. В данном исследовании значительное снижение количества клеток желез наблюдалось в эндометрии после терапии ГПЭ прогестинами. Это снижение количества железистого компонента не сопровождалось повышением активности апоптоза в образцах эндометрия пациентов при успешном лечении ГПЭ. Но исследование на клеточной культуре продемонстрировало повышение программированной клеточной гибели в течение первых 3 дней лечения прогестероном. Эти находки позволяют предположить, что неактивный эндометрий, который находят после успешной терапии ГПЭ прогестинами, возможно, образуется за счет потери железистых клеток, которая вызывается усилением клеточного апоптоза в раннем периоде воздействия прогестинами.

Изучение образцов эндометрия через 4 недели терапии прогестинами, в ответ на терапию, не показало значительных изменений апоптотической активности.

Невозможность определения изменений активности апоптоза может быть связана со временем, когда берутся образцы эндометрия для исследований. Исследование эндометрия С.А. Amezcua и соавт., видимо, происходило после пика апоптотической активности, которая повышалась сразу после начала терапии прогестинами [144].

Полученные в результате экспериментов на клеточной культуре данные поддерживают концепцию раннего начала апоптоза в самом начале терапии прогестинами.

Как показали данные А. Amezcua и соавт., если апоптоз связан с воздействием прогестинов, аномалии механизма клеточного апоптоза могут нарушать терапевтическую эффективность прогестинов. При ГПЭ наблюдается аномальная экспрессия p53, так же, как и активация bcl-2. Нарушение регуляции bcl-2 приводит к плохому ответу на прогестины при лечении ГПЭ. Повышение экспрессии семейства TGF может менять эффект прогестинов. Ответ может также зависеть от характера распределения прогестероновых рецепторов. Исследования ГПЭ после терапии прогестинами показали, что при ГПЭ без атипии подавляется активность прогестероновых рецепторов в эпителиальных клетках, тогда как подавления эстрогеновых рецепторов не происходит. При ГПЭ с атипией не происходит подавления активности прогестероновых и эстрогеновых рецепторов после лечения прогестинами. Эти результаты позволяют предположить, что атипический гиперпластический эндометрий является результатом более развитых биологических отклонений, чем ГПЭ без атипии [144].

Прогестины можно использовать при любых формах ГПЭ. Выбор прогестина и режим его введения зависит от заключения морфолога.

Ushijima K. и соавт., 2007, оценили эффективность лечения атипичской гиперплазии эндометрия и аденокарциномы эндометрия медроксипрогестерона ацетатом (МПА) у женщин в возрасте до 40 лет. Все пациентки ежедневно перорально принимали МПА в дозе 600 мг в сочетании с небольшими дозами аспирина. Курс лечения длился 26 недель. Гистологическое исследование эндометрия было произведено после 8 и 16 недель лечения. В результате лечения отсутствие патологических изменений в эндометрии было отмечено в 55 % случаев при аденокарциноме эндометрия и в 82 % при атипичской гиперплазии эндометрия. Не наблюдалось побочных токсических эффектов терапии и только у 3-х пациенток отмечена прибавка массы тела, а у 3-х – различные нарушения функции печени. В результате трех летнего наблюдения за женщинами после окончания курса терапии МПА, в 47% случаев диагностированы рецидивы ГПЭ. Данные этого ретроспективного исследования говорят о высокой эффективности лечения МПА, но даже при хорошем эффекте от лечения, подтвержденном данными гистологического исследования, необходимо продолжение терапии из-за высокой частоты рецидивов данной патологии [299].

Wheeler D.T. и соавт., 2007 показали, что лечение сложной атипичской гиперплазии эндометрия и высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия прогестинами является безопасной альтернативой гистерэктомии. Пациентки со сложной атипичской гиперплазией эндометрия и высококодифференцированной аденокарциномой эндометрия получали перорально прогестины, или им была введена внутриматочная система, содержащая левоноргестрел. Гистологическое исследование эндометрия было произведено в интервалах 3-6 месяцев от начала лечения, максимально – через 25 месяцев. Гистологические изменения в эндометрии, отмеченные при лечении прогестинами, включали сниженное отношение желез к строме, уменьшение железистого эпителия, уменьшение и отсутствие митотической активности, потерю цитологической атипичности, а также множество эндоплазматических изменений, включая муцинозную, секреторную, сквамозную и эозинофильную метаплазию. При лечении атипичской гиперплазии эндометрия в 67 % случаев отмечен полный терапевтический эффект, в 11 % случаев была выявлена сложная гиперплазия эндометрия без атипичии, но в 22 % – атипичская гиперплазия эндометрия при гистологическом исследовании сохранялась на протяжении 11 месяцев. При лечении высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия, в 42 % случаев диагностировано полное выздоровление по данным гистологического исследования, но в 58 % – аденокарцинома эндометрия сохранялась в среднем на протяжении 12 месяцев. Кроме того, в трех случаях отмечено прогрессирование болезни, но только после прекращения лечения прогестинами. Прекращение терапии прогестинами и переход к хирургическому лечению были показаны пациенткам с цитологической атипичией к 7-9-месяцам лечения по данным биопсии эндометрия. Результаты этого исследования показывают, что терапия прогестинами должна быть продолжена в течение не менее, чем 6 месяцев, чтобы точно оценить реакцию лечения [363].

Bese T. и соавт., 2006, оценили отдаленный эффект лечения прогестероном простой гиперплазии эндометрия без атипии, а также влияние прогестерона на пролиферацию и апоптоз. Показано, что пролиферативный индекс был значительно выше в группе пациенток с гиперплазией эндометрия, чем в группе женщин после лечения. Не было никаких значимых различий между группой после лечения и контрольной группой. Апоптотический индекс был самым высоким у пациенток с гиперплазией и снижался после лечения прогестероном ( $p = 0,002$ ). Самая низкая апоптотическая активность была обнаружена в контрольной группе. Следовательно, циклическое лечение прогестероном уменьшает пролиферативную и апоптотическую активность в ткани эндометрия с простой гиперплазией [340].

Sukhikh G.T. и соавт., 2005, изучили экспрессию генов IGF-I, рецепторов IGF-I, эпителиального фактора роста, TGF- $\beta$ 2, PCNA, TNF- $\alpha$ , рецепторов TNF 1 типа, Fas, FasL, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-12 в неизменном эндометрии и при ГПЭ. Гиперплазия эндометрия была связана с уменьшением продукции mRNA TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ), PCNA ( $p < 0,05$ ) и эпителиального фактора роста и увеличением продукции mRNA Fas ( $p < 0,01$ ). Экспрессия генов рецепторов 1 типа TNF, IL-1 $\beta$  и IL-12 уменьшалась только при железисто-кистозной гиперплазии ( $p < 0,05$  для всех генов), экспрессия гена IGF-I уменьшалась только при аденоматозной гиперплазии эндометрия ( $p < 0,05$ ). Терапия железисто-кистозной гиперплазии эндометрия дидрогестероном привела к нормализации экспрессии генов рецепторов Fas, PCNA и IGF-I, в то время как экспрессия генов IFN- $\gamma$  и IL-6, которая была нормальной при ГПЭ, уменьшилась ( $p < 0,05$ ). Кроме того, терапия дидрогестероном вела к уменьшению продукции mRNA TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) и IL-4 ( $p < 0,05$ ). Следовательно, гормональная терапия создала предпосылки для перехода гиперпластического эндометрия в нормальный пролиферативный эндометрий, так как и апоптоз, и пролиферативная активность были подавлены при ГПЭ [200].

Vereide A.B. и соавт., 2005, изучали апоптоз и влияние гестагенов на механизм апоптоза при ГПЭ и сравнивали различия в апоптотическом каскаде при лечении высокими и низкими дозами гестагенов при различных режимах их приема. Исследованы соскобы эндометрия женщин, которым была введена внутриматочная система с левоноргестрелом и женщин, получавших медроксипрогестерон по 10 мг 10 дней во 2-ю фазу цикла. В соскобах исследованы изменения экспрессии bcl-2 и BAX после 3-х месячного лечения. Кроме того, исследована вторая группа пациентов с ГПЭ после лечения в течение 1 недели как ВМС с левоноргестрелом, так и медроксипрогестероном, чтобы определить ранние эффекты на экспрессию bcl-2 и BAX. Все пациентки, которым была введена ВМС с левоноргестрелом и приблизительно половина пациенток, которые получали медроксипрогестерон перорально, ответили на лечение. Снижение экспрессии bcl-2 было значительно больше у пациенток с ВМС, чем у пациенток, которые получили гестаген перорально. Уменьшение экспрессии BAX после лечения ВМС было меньше, чем уменьшение экспрессии bcl-2. Экспрессия bcl-2 после 3-х месячного лечения была также снижена. Экспрессия bcl-2 и BAX была увеличена при лечении гестагенами перорально. Результаты этого исследования указывают, что белки в каскаде апоптоза могут регу-

лироваться терапией гестагенами при ГПЭ. А экспрессия этих белков зависит от формы назначения и/или типа гестагена [48].

Vereide A.B. и соавт., 2006, сравнили терапевтический эффект лечения ГПЭ путем введения внутриматочной системы с левоноргестрелом и циклического 10-ти дневного перорального назначения медроксипрогестерона ацетата (МПА), а также влияние лечения на рецепторный аппарат эндометрия (рецепторы прогестерона- $\alpha$ , рецепторы прогестерона- $\beta$ , рецепторы эстрогенов- $\alpha$ , рецепторы эстрогенов- $\beta$ ). Авторы показали, что после 3-х месячного лечения у всех пациенток, которым была введена внутриматочная система с левоноргестрелом, и только у половины пациенток, получавших МПА, в соскобе эндометрия отсутствовали признаки гиперплазии. Экспрессия рецепторов прогестерона- $\alpha$ , рецепторов прогестерона- $\beta$ , рецепторов эстрогенов- $\alpha$ , рецепторов эстрогенов- $\beta$  была значительно снижена в обеих группах на фоне лечения. Но снижение количества рецепторов было более выражено при введении внутриматочной системы с левоноргестрелом, чем при лечении МПА [202].

В исследовании Wildemeersch D. и соавт., 2007, использовали внутриматочную систему с левоноргестрелом, выделяющую ежедневно 20 мкг левоноргестрела, для лечения женщин с гиперплазией эндометрия без атипии и атипичической гиперплазией эндометрия. У всех женщин был положительный результат терапии – нормальный эндометрий без патологических изменений. Исключение составила одна пациентка, у которой перед введением внутриматочной системы с левоноргестрелом была диагностирована атипичическая гиперплазия эндометрия, а на фоне лечения на протяжении 3-х лет при повторных гистологических исследованиях – гиперплазия эндометрия без атипии. Авторы показали, что при введении ВМС с левоноргестрелом значительно снижается экспрессия рецепторов прогестерона, снижается биоактивность эстрогенов. Таким образом, введение ВМС с левоноргестрелом может быть альтернативой другим путям введения прогестинов, а также гистерэктомии [288].

## Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)

КОК подразделяются по дозе эстрогена на:

- **высокодозированные** - (ЕЕ 50мкг/сут.) - «Нон-Овлон», «Овидон»;
- **низкодозированные** - (ЕЕ не более 35мкг/сут.) - «Микрогинон», «Ригевидон», «Минизистон», «Фемоден», «Марвелон», «Регулон», «Силест», «Диане-35», «Жанин», «Ярина», «Белара»;
- **микродозированные** - (ЕЕ 20-15 мкг/сут.) - «Мерсилон», «Новинет», «Логест», «Мирелль».

Современные КОК разделяются преимущественно по гестагенному компоненту, отличающимся большим разнообразием:

- 1 поколение: **норэтинодрел, этинодиола ацетат**;
- 2 поколение: **норэтистерон, норгестрел, левоноргестрел** («Нон-Овлон», «Овидон», «Микрогинон», «Ригевидон», «Минизистон», «Антеовин», «Трикилар», «Три-регол», «Тризистон» и т.д.);
- 3 поколение:

- **гестоден** («Фемоден», «Логест», «Мирелль»);
- **дезогестрел** («Марвелон», «Мерсилон», «Новинет», «Регулон», «Три-Мерси»);
- **норгестимат** («Силест»);
- **диеногест** («Жанин»);
- **дроспиренон** («Ярина»);
- **ципротерон** («Диане-35»);
- **хлормадинон** («Белара»)

Норэтинодрел и этинодиола диацетат превращаются в организме в норэтистерон. Прогестероновая активность левоноргестрела и норгестрела в 10 раз выше по сравнению с норэтинодрелом и этинодиола диацетатом.

Прогестагены третьего поколения (гестоден, дезогестрел и норгестимат) по химической структуре близки к левоноргестрелу, имеют более выраженное селективное действие на рецепторы прогестерона, подавляют овуляцию в меньших дозах, чем прогестагены второго поколения (левоноргестрел, норэтистерон и норэтинодрел). В сравнении с левоноргестрелом, андрогенная активность прогестагенов третьего поколения значительно снижена и характеризуется более низкой частотой побочных реакций андрогенного типа. Они также не нарушают метаболизм липидов, не оказывают влияния на массу тела, не повышают риск развития сердечно-сосудистой патологии [81, 90, 96].

В зависимости от эстрогена и гестагена КОК разделяются на:

- **Монофазные** – на протяжении приема дозировка эстрагена и гестагена не меняется – «Нон-Овлон», «Овидон», «Микрогинон», «Ригевидон», «Минизистон», «Фемоден», «Марвелон», «Регулон», «Силест», «Диане-35», «Жанин», «Ярина», «Белара», «Мерсилон», «Новинет», «Логест», «Мирелль»;
- **Двухфазные** – 2 вида таблеток с разным соотношением эстроген / гестаген (в одной упаковке) – «Антеовин»;
- **Трехфазные** – 3 вида таблеток с разным соотношением эстроген / гестаген (в одной упаковке) – «Триквилар», «Три-регол», «Тризистон», «Три-Мерси».

Наиболее «сильные» прогестины входят в состав КОК второго и третьего поколения, такие как норгестимат, левоноргестрел, дезогестрел, гестоден.

### **Механизм действия и фармакологические эффекты**

Влияние всех гормональных контрацептивов осуществляется сочетанием прямого и непрямого воздействия на все звенья репродуктивной системы. Основное действие КОК заключается в блокаде овуляции, торможении синтеза ФСГ и ЛГ гипофизом (предотвращение созревания фолликула) и исключение овуляторного пика ЛГ. Синтетические прогестагены, входящие в состав КОК, взаимодействуют с прогестероновыми рецепторами эндометрия. В отличие от естественного прогестерона, синтетические прогестагены имеют более высокое сродство к рецепторам прогестерона в эндометрии. Это вызывает эффект отрицательной обратной связи, блокирует выброс гонадотропных гормонов и овуляцию. Синтетические прогестагены имеют «остаточные» эффекты, что заключается во взаимодействии с рецепторами некоторых других стероидных гормонов (андрогены, глюкокортикоиды, минералокортикоиды) [61, 81, 99].

В случае применения КОК яичники уменьшаются в размерах, содержат много атрезированных фолликулов, почти в 2 раза снижается секреция эстро-

генов. Замедляется перистальтика маточных труб, цервикальная слизь становится более вязкой.

Кроме того, под действием КОК в фазу пролиферации эндометрий подвергается быстрой регрессии, отмечается преждевременная секреторная трансформация желез и децидуоподобная трансформация, степень которой варьирует в зависимости от дозы прогестагенного компонента. При длительном приеме КОК нередко развивается временная атрофия желез эндометрия.

### **Фармакокинетика**

После приема внутрь все компоненты КОК быстро и практически полностью всасываются ЖКТ. Биодоступность левоноргестрела и гестодена составляет почти 100%, биодоступность дезогестрела составляет 62-81%. После однократного приема 1 дозы КОК максимальная концентрация в крови гестагенного компонента достигается в среднем через 1,5 часа, а эстрогенного – через 1-2 часа. Гестагенный компонент КОК связывается с сывороточным альбумином и секс стероид связывающим глобулином.

Этинилэстрадиол быстро всасывается в верхнем отделе тонкой кишки, 40% его подвергается быстрому метаболизму и конъюгации при первичном прохождении через печень. В виде сульфатов и глюкуронидов с желчью этинилэстрадиол вновь поступает в просвет кишечника, где происходит образование свободного этинилэстрадиола и повторное его всасывание. В крови он связывается с глобулином, небольшое количество этинилэстрадиола связывается с альбумином. Свободная фракция этинилэстрадиола в крови составляет 2-5%.

Период полувыведения КОК в среднем составляет 24 ч. Элиминировается почками (40%) в виде метаболитов и печенью (60%).

### **Побочные эффекты КОК**

#### **• Общие.**

- Головная боль, головокружение.
- Дискомфорт в ЖКТ (тошнота, рвота, метеоризм).
- Дискинезия желчевыводящих путей
- Мастодиния.
- Артериальная гипертензия.
- Тромбофлебит, повышение свертывающей системы крови.
- Судороги в ногах.
- Нервозность, раздражительность, депрессия.
- Изменения либидо.
- Прибавка массы тела.

#### **• Нарушения менструального цикла.**

- Межменструальные мажущие кровянистые выделения.
- Прорывные маточные кровотечения.
- Аменорея во время или после приема КОК.

#### **• Серьезные осложнения (возникают крайне редко).**

- Тромбоз глубоких вен голени.
- Тромбоэмболия легочной артерии.

### **Противопоказания к приему КОК**

#### **• Абсолютные противопоказания.**

- Тромбоз глубоких вен.

- Тромбоз легочной артерии, в том числе в анамнезе.
  - Высокий риск тромбоза вен нижних конечностей и тромбоза.
  - ❖ Обширное оперативное вмешательство связанное с длительной иммобилизацией.
  - ❖ Врожденные тромбофилии с патологическим уровнем факторов свертывания.
  - Ишемическая болезнь сердца, инсульт.
  - Артериальная гипертензия с систолическим давлением 160 мм рт. ст. и более и/или диастолическим давлением 100 мм рт. ст. и/или с наличием ангиопатии.
  - Осложненные заболевания клапанного аппарата сердца.
    - ❖ Гипертензия малого круга кровообращения.
    - ❖ Фибрилляция предсердий.
    - ❖ Инфекционный эндокардит.
  - Совокупность двух и более факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.
    - ❖ Возраст более 35 лет.
    - ❖ Курение (более 15 сигарет).
    - ❖ Сахарный диабет.
    - ❖ Артериальная гипертензия
  - Заболевания печени.
    - ❖ Острый вирусный гепатит.
    - ❖ Хронический активный гепатит.
    - ❖ Цирроз печени.
    - ❖ Гепатоцеребральная дистрофия.
    - ❖ Опухоль печени.
  - Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой.
  - Сахарный диабет с ангиопатией и/или длительностью заболевания более 20 лет.
  - Рак молочной железы.
  - Лактация первые 6 недель после родов.
  - Беременность.
- **Относительные противопоказания.**
- Артериальная гипертензия с систолическим давлением менее 160 мм рт. ст. и/или диастолическим давлением менее 100 мм рт. ст.
  - Подтвержденная гиперлипидемия.
  - Головная боль сосудистого характера или мигрень, появившаяся на фоне приема КОК, а также мигрень без очаговой неврологической симптоматики у женщин старше 35 лет.
  - Желчнокаменная болезнь с клиническими проявлениями в анамнезе или в настоящее время.
  - Холестаз, ранее связанный с беременностью или приемом КОК.
  - Системная красная волчанка, системная склеродермия.
  - Рак молочной железы в анамнезе.
  - Эпилепсия и другие состояния, требующие приема антиконвульсантов и барбитуратов – фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала и их аналогов

(антиконвульсанты снижают эффективность КОК, индуцируя микросомальные ферменты печени).

➤ Прием рифампицина или гризеофульвина (влияют на микросомальные ферменты печени).

➤ Лактация, послеродовой период без лактации до 3 недель.

➤ Курение менее 15 сигарет в день в возрасте старше 35 лет.

• **Состояния, требующие особого контроля при приеме КОК.**

➤ Повышение артериального давления во время беременности.

➤ Семейный анамнез (у родственников первой степени родства).

❖ Тромбоз глубоких вен.

❖ Тромбоэмболия.

❖ Смерть от инфаркта миокарда до 50 лет.

➤ Гиперлипидемия (необходима оценка наследственных факторов тромбофилий и липидного профиля).

➤ Предстоящее оперативное вмешательство без длительной иммобилизации.

➤ Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей.

➤ Неосложненные заболевания клапанного аппарата сердца.

➤ Мигрень без очаговой неврологической симптоматики у женщин моложе 35 лет, а также головная боль, начавшаяся на фоне приема КОК.

➤ Сахарный диабет без ангиопатии с длительностью заболевания менее 20 лет.

➤ Желчнокаменная болезнь без клинических проявлений, состояние после холецистэктомии.

➤ Серповидноклеточная анемия.

➤ Кровотечения из половых путей неясной этиологии.

➤ Тяжелая дисплазия (CIN III) и рак шейки матки.

➤ Состояния, затрудняющие прием таблеток (психические заболевания, связанные с нарушением памяти и т.д.).

➤ Возраст старше 40 лет.

➤ Лактация более 6 месяцев после родов.

➤ Интенсивное курение в возрасте до 35 лет.

➤ Ожирение.

**Особенности использования КОК при лечении гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном возрасте**

• Для лечения ГПЭ могут применяться высоко- и низкодозированные монофазные КОК.

• Применение микродозированных препаратов необоснованно.

• При лечении ГПЭ целесообразно использовать КОК, содержащие наиболее «сильные» прогестины: норгестимат, левоноргестрел, дезогестрел, гестоден.

• При использовании в лечении ГПЭ КОК предпочтение отдается женщинам репродуктивного возраста, которые не планируют беременность, с простой гиперплазией эндометрия без атипии при отсутствии противопоказаний и вредных привычек (в частности, курение).

• Гиперандрогения, меноррагии, дисменорея, ПМС являются дополнительными критериями в пользу выбора назначения КОК.



- Ошибкой является назначение КОК при лечении сложной гиперплазии эндометрия без атипии и атипической гиперплазии эндометрия.

В табл. 21 мы приводим международные и торговые названия КОК и данные об их регистрации в Республике Беларусь.

Таблица 21

**Международные и торговые названия КОК**

Международное название	Торговое название
Этинилэстрадиол/гестоден	Линдинет 20 <sup>2</sup> , Линдинет 30 <sup>2</sup> , Логест <sup>2</sup> , Мирелль <sup>3</sup> , Фемоден <sup>2</sup> , Гинелея <sup>3</sup>
Этинилэстрадиол/дезогестрел	Марвелон <sup>2</sup> , Мерсилон <sup>3</sup> , Новинет <sup>2</sup> , Регулон <sup>2</sup> , Три-Мерси <sup>2</sup>
Этинилэстрадиол/диеногест <sup>1</sup>	Жанин <sup>2</sup>
Этинилэстрадиол/дроспиринон <sup>1</sup>	Ярина <sup>2</sup>
Этинилэстрадиол/левоноргестрел	Антеовин <sup>4</sup> , Микрогинон <sup>2</sup> , Триквилар <sup>2</sup> , Минизистон <sup>5</sup> , Ригевидон <sup>2</sup> , Три-регол <sup>2</sup> , Тризистон <sup>6</sup> , Триквилар <sup>2</sup> , Миранова <sup>3</sup>
Этинилэстрадиол/норгестимат	Силест <sup>2</sup>
Этинилэстрадиол/норэтистерон	Нон-овлон <sup>6</sup>
Этинилэстрадиол/хлормадинон	Белара <sup>2</sup>
Этинилэстрадиол/ципротерон <sup>1</sup>	Диане-35 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Гестагены с выраженным антиандрогенными свойствами. Предпочтительны у женщин с гиперандрогенией: при акне, гирсутизме, себорее, андрогенной алопеции, СПКЯ.

<sup>2</sup> Зарегистрированы в РБ по состоянию на 2010 г.

<sup>3</sup> Не зарегистрированы в РБ по состоянию на 2010 г.

<sup>4</sup> Срок действия регистрационного удостоверения закончен в феврале 2005 г.

<sup>5</sup> Срок действия регистрационного удостоверения закончен в ноябре 2005 г.

<sup>6</sup> Срок действия регистрационного удостоверения закончен в октябре 2006 г.

В табл. 22 мы приводим данные о составе КОК.

Таблица 22

**Состав монофазных и многофазных КОК**

Препарат	Состав	
	Этинилэстрадиол	Гестаген
<b>Монофазные КОК</b>		
<b>Высокодозированные</b>		
Нон-овлон	50 мкг	норэтистерон 1 мг
Овидон	50 мкг	левоноргестрел 0,25 мг
<b>Низкодозированные</b>		
Микрогинон	30 мкг	левоноргестрел 0,15 мг
Ригевидон	30 мкг	левоноргестрел 0,15 мг
Минизистон	30 мкг	левоноргестрел 0,125 мг
Фемоден	30 мкг	гестоден 0,075 мг
Марвелон	30 мкг	дезогестрел 0,15 мг
Регулон	30 мкг	дезогестрел 0,15 мг
Силест	35 мкг	норгестимат 0,25 мг

## Продолжение таблицы 22

Препарат	Состав	
	Этинилэстрадиол	Гестаген
<b>Монофазные КОК</b>		
Диане-35	35 мкг	ципротерон 2 мг
Жанин	30 мкг	диеногест 2 мг
Ярина	30 мкг	дросперион 3 мг
Белара	30 мкг	хлормадион 2 мг
Линдинет 30	30 мкг (0,03 мг)	гестоден 0,075 мг
<b>Микродозированные</b>		
Мерсилон	20 мкг	дезогестрел 0,15 мг
Новинет	20 мкг	дезогестрел 0,15 мг
Логест	20 мкг	гестоден 0,075 мг
Мирелль	15 мкг	гестоден 0,060 мг
Линдинет 20	20 мкг (0,02 мг)	гестоден 0,075 мг
<b>Двухфазные КОК</b>		
Антеовин	50 мкг (11 таблеток)	левоноргестрел 0,05 мг
	50 мкг (10 таблеток)	левоноргестрел 0,125 мг
Триквилар	30 мкг (6 драже)	левоноргестрел 0,05 мг
	40 мкг (5 драже)	левоноргестрел 0,075 мг
	30 мкг (10 драже)	левоноргестрел 0,125 мг
Три-регол	30 мкг (6 драже)	левоноргестрел 0,05 мг
	40 мкг (5 драже)	левоноргестрел 0,075 мг
	30 мкг (10 драже)	левоноргестрел 0,125 мг
Тризистон	30 мкг (6 драже)	левоноргестрел 0,05 мг
	40 мкг (6 драже)	левоноргестрел 0,075 мг
	30 мкг (9 драже)	левоноргестрел 0,125 мг
Три-Мерси	35 мкг (7 драже)	дезогестрел 0,05 мг
	40 мкг (7 драже)	дезогестрел 0,1 мг
	30 мкг (7 драже)	дезогестрел 0,15 мг

В табл. 23 мы приводим схемы лечения КОК простой ГПЭ без атипии в репродуктивном периоде.

Стандартный режим приема КОК – 21-дневный прием препарата с 7-дневными перерывами.

Интерес представляет вариант пролонгированного режима приема КОК: непрерывный прием препарата от 63 дней и более, поскольку в отличие от 21-дневной схемы, концентрация эстрадиола в течение лечения находится на одинаковом уровне [61, 81].

### Агонисты гонадолиберина

Длительное и непрерывное введение агонистов ГнРГ вызывает кратковременное повышение уровня гонадотропинов гипоталамусом, а затем происходит снижение синтеза ФСГ и ЛГ. Данный парадоксальный эффект, который получил впоследствии название десенсибилизации, используется в лечении многих гинекологических заболеваний, одним из которых является ГПЭ [90].

Таблица 23

**Схемы лечения КОК простой гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте**

Препарат	Способ введения	Дозировка, схема терапии	Продолжительность терапии
Этинилэстрадиол/ гестоден	внутрь	30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Этинилэстрадиол/ дезогестрел	внутрь	30 мкг/150 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Этинилэстрадиол/ диеногест	внутрь	30 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Этинилэстрадиол/ ципротерон	внутрь	35 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.

*Примечание:* допустимо использование других высоко- и низкодозированных КОК.

### Механизм действия и фармакологические эффекты

Агонисты ГнРГ конкурентно связываются с рецепторами к ГнРГ и транзитивно увеличивают секрецию ЛГ и ФСГ, но затем вызывают десенсибилизацию и уменьшение числа рецепторов, что приводит к снижению синтеза и секреции гонадотропинов, что, в свою очередь, приводит к прекращению стероидогенеза в яичниках в течение всего времени использования препарата. В результате выключения функции яичников на фоне снижения содержания всех фракций стероидных гормонов в организме формируется состояние «псевдоменопаузы». Слизистая оболочка тела матки закономерно реагирует на значительное уменьшение эстрогенных влияний прекращением пролиферативных процессов. Состояние эндометрия на фоне применения агонистов гонадолиберина характеризуется атрофией либо резко выраженной гипоплазией с отсутствием пролиферативной активности желез [90, 114].

При пульсирующем режиме введения препараты ГнРГ имитируют действие эндогенного ГнРГ и стимулируют синтез ЛГ и ФСГ.

### Фармакокинетика

Агонисты ГнРГ разрушаются в ЖКТ, поэтому перорально не используются. Длительность действия агонистов ГнРГ больше в сравнении с эндогенным ГнРГ. Это связано с синтезом и большим сродством этих ЛС к рецепторам из-за стабильности биоактивной конформации. Период полувыведения агонистов ГнРГ составляет 3 часа при подкожном и интраназальном введении.

### Побочные эффекты

Гонадорелина ацетат в импульсном режиме: боль и поверхностные тромбозы в месте введения внутривенного насоса.

ГнРГ длительного действия: головная боль, нарушение сна, эмоциональная мобильность, депрессия, снижение либидо, приливы, сухость или атрофия влагалища, снижение минеральной плотности костной ткани и другие явления, идентичные постменопаузальным симптомам.

Для купирования симптомов, подобных постменопаузальным, возможно назначение ЗГТ через 3 месяца после начала лечения агонистами ГнРГ.

## Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или компонентам препарата, беременность и лактация, овариальные кисты (при лечении гонадотропином гипоталамической формы аменореи в импульсном режиме).

## Особенности использования агонистов ГнРГ при лечении гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном возрасте

- Использование агонистов ГнРГ рекомендуется при лечении сложной гиперплазии эндометрия без атипии или атипической гиперплазии эндометрия.
- Выбор препаратов этой группы обоснован также дополнительными целями: лечение сопутствующей патологии эндо- и миометрия (миома матки, эндометриоз).

В табл. 24 мы приводим международные и торговые названия агонистов ГнРГ и данные об их регистрации в Республике Беларусь.

Таблица 24

### Международные и торговые названия агонистов ГнРГ

Международное название	Торговое название
Бусерелина ацетат	Бусерелин <sup>1</sup> , Бусерелин-депо <sup>1</sup>
Гозерелин	Золадекс <sup>1</sup>
Лейпрорелин	Люкрин-депо <sup>2</sup> , Лектрум <sup>1</sup> , Луприд Депо <sup>1</sup>
Трипторелин	Декапентил <sup>1</sup> , Декапентил-депо <sup>1</sup> , Диферелин <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Зарегистрированы в РБ по состоянию на 2010 г.

<sup>2</sup> Не зарегистрированы в РБ по состоянию на 2010 г.

В табл. 25 мы приводим схемы лечения агонистами ГнРГ различных вариантов ГПЭ в репродуктивном периоде.

Положительный эффект в лечении ГПЭ подтвержден исследованиями различных авторов.

Агонисты ГнРГ могут воздействовать на пролиферацию клеток эндометрия как прямым путем – блокируя гормональное влияние и вызывая гипозстрогению, так и прямым – влияя *in situ* на рецепторы к ГнРГ. Т. Agorastos и соавт. решили изучить, можно ли использовать агонисты ГнРГ в качестве нового средства лечения ГПЭ. Они также изучали гистологические и ДНК-цитометрические параметры ядер эндометриальных клеток для выявления возможной корреляции между ними и для оценки пролиферативного статуса на фоне терапии [353].

В этом исследовании все женщины окончили 6-месячный курс лечения агонистами ГнРГ, и прошло как минимум 12 месяцев после лечения (за исключением двух пациенток, которым была произведена гистерэктомия из-за рецидива ГПЭ).

Таблица 25

**Схемы лечения простой гиперплазии эндометрия в сочетании с миомой матки и/или аденомиозом, аденоматозной и атипической гиперплазии эндометрия агонистами ГнРГ**

Препарат	Способ введения	Дозировка, схема терапии	Продолжительность терапии
<b>Простая гиперплазия эндометрия в сочетании с миомой матки и/или аденомиозом</b>			
Бусерелин, спрей	эндоназально	150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут со 2 дня менструального цикла	6 мес.
Гозерелин	п/к	переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 р/28 сут	6 мес.
Лейпрорелин	в/м	3,75 мг 1 р/28 сут	6 мес.
Трипторелин	в/м	3,75 мг 1 р/28 сут	6 мес.
<b>Атипическая гиперплазия эндометрия</b>			
Бусерелин, спрей	эндоназально	150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут со 2 дня менструального цикла	6 мес.
Гозерелин	п/к	в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 р/28 сут	6 мес.
Лейпрорелин	в/м	3,75 мг 1 р/28 сут	6 мес.
Трипторелин	в/м	3,75 мг 1 р/28 сут	6 мес.

Продemonстрировано также прямое влияние агонистов ГнРГ, возможно, оказываемое за счет высокоаффинных специфических рецепторов к ГнРГ. В 1992 г. Kullander предположил, что терапия агонистами ГнРГ может также применяться при аденоматозной гиперплазии эндометрия у молодых женщин, не осуществивших репродуктивную функцию. Кроме того, очевидна необходимость контрольного периода обследования и гистологического мониторинга при консервативном лечении ГПЭ.

Большинство публикаций о лечебном применении агонистов ГнРГ при ГПЭ в настоящее время приходит из Италии и Испании, где несколько рабочих групп изучали консервативное лечение простой ГПЭ без атипии, так называемой формы низкого риска развития рака тела матки. Ткань эндометрия для исследования получали при помощи диагностического выскабливания под контролем гистероскопии, депо-формы агонистов использовали в течение 4-6 мес. Все авторы пришли к заключению, что использование агонистов ГнРГ в таких случаях оказывает благоприятный эффект на консервативное ведение этих нарушений. Но основным недостатком этих исследований является недостаточное время контрольного периода наблюдений после окончания лечения — только 1 мес. в одном исследовании, 3 мес. в трех, 6 мес. еще в трех исследова-

ниях, 12 мес. только в одном исследовании. Таким образом, обнадеживающие результаты этих исследований должны быть критически пересмотрены, и как минимум 7 из 8 исследований должны рассматриваться только как предварительные [198, 270, 254].

Т. Agorastos и соавт. считают, что из-за возможной множественной локализации или одновременного существования разных типов ГПЭ, оптимальным методом забора материала эндометрия является раздельное диагностическое выскабливание матки и цервикального канала, хотя на этот счет существуют разные мнения, предлагающие альтернативные методики забора материала для гистологического исследования [353]. По данным исследования, чем дольше период наблюдения, тем более репрезентативна окончательная оценка эффективности консервативного лечения ГПЭ. Как показали авторы, из 42 пациенток только у одной случился рецидив ГПЭ к концу лечения агонистами ГнРГ, у 2-х – через 6 мес. после окончания лечения, у 7-ми – более чем через 19,2 месяцев. Самый поздний срок рецидива – 16,5 месяцев после прекращения лечения. Результаты такого длительного периода наблюдения очень отличаются от таковых при более коротком периоде. Кроме того, клинический период наблюдения за пациентками (без гистологической верификации, анализа данных менструального цикла, клинического и ультразвукового исследования), который продолжался в данном исследовании в среднем 2,5 года (максимально 45 мес.), также продемонстрировал возможность не прямой оценки состояния эндометрия у пациенток, ранее леченных агонистами ГнРГ. На основании этого, авторы решили не осуществлять последующих гистологических исследований эндометрия после среднего периода гистологического наблюдения 19,2 месяцев, поскольку дальнейшее клиническое наблюдение у всех 34 пациенток (за исключением 7 с рецидивом ГПЭ и одной с ДМК, которым пришлось сделать гистерэктомию), в основном показывало состояние перименопаузы (76,5%) или нормального менструального цикла без дисфункциональных кровотечений (23,5%), что позволило им сделать заключение об отсутствии рецидива ГПЭ у этих пациенток [353].

Также интересен факт, что ни у одной пациентки с исходным диагнозом сложной ГПЭ не было рецидива во время контрольного периода наблюдения после окончания лечения, все случаи рецидивирования встречались в группе пациенток с исходным диагнозом простой гиперплазии. Кроме того, интересно, что во всех этих случаях исходно простая ГПЭ рецидивировала в форме сложной ГПЭ. Однако факт того, что все рецидивы возникли в группе простой, а не сложной гиперплазии, может служить доказательством того, что агонисты ГнРГ по-разному влияют на простую и сложную ГПЭ.

Другие исследователи предположили, что может существовать два патогенетических пути канцерогенеза в эндометрии. Первый путь – развивающийся на фоне гиперэстрогении, имеет более благоприятный прогноз. Второй путь – обычно случается без клинических признаков гиперэстрогении и имеет более агрессивное течение. Ни одной из пациенток ранее не проводили терапию эстрогенами. Рассматривая ИМТ как косвенный индикатор гиперэстрогении, авторы обнаружили, что у женщин с исходным диагнозом сложной ГПЭ был достоверно более высокий ИМТ, чем у женщин с простой ГПЭ. Этот факт можно

интерпретировать как не прямое указание на большую частоту ожирения и более высокий уровень эстрогенов в группе женщин со сложной гиперплазией по сравнению с группой с простой гиперплазией. Антипролиферативный эффект агонистов ГнРГ в отношении эндометрия был подтвержден гистологически во время лечения и через 6 мес. после лечения. Из 42 пациенток с исходной ГПЭ первое раздельное диагностическое выскабливание матки и цервикального канала выявило атрофию у 70%, функциональный эндометрий у 27% и рецидивирование ГПЭ только у 1-ой пациентки. Однако, в первые 6 месяцев после прекращения терапии происходит возвращение эндометрия в функционирующее состояние, и статистически достоверно. Во время дальнейшего контрольного времени после прекращения лечения значимых изменений этого состояния не наблюдалось (за исключением случаев с рецидивированием ГПЭ). Значит, можно заключить, что значительное антипролиферативное действие все-таки оказывают именно агонисты ГнРГ.

Данные исследования демонстрируют, что агонисты ГнРГ оказывают основной эффект в течение первых трех месяцев лечения, этот эффект усиливается при продлении лечения еще на 3 мес., но не в такой степени. В течение контрольного периода наблюдения – 1,5 года после окончания лечения – ДНК-параметры ядер клеток эндометрия остаются неизменными, в состоянии, характерном для времени непосредственного окончания терапии, тогда как морфометрические параметры ядер несколько возвращаются, но не достигают состояния до лечения.

Sukhikh G.T. и соавт., 2005, показали, что аденоматозная гиперплазия эндометрия связана с уменьшением продукции mRNA PCNA ( $p < 0,05$ ) и IGF-I ( $p < 0,05$ ) и увеличением продукции mRNA Fas ( $p < 0,01$ ), а терапия аденоматозной гиперплазии эндометрия Золадексом приводит к нормализации экспрессии генов рецепторов Fas, PCNA и IGF-I и уменьшению продукции mRNA TGF- $\beta$ 2 ( $p < 0,05$ ) и IL-1 $\beta$  ( $p < 0,01$ ) [200].

Обзоры литературы очень редки относительно морфометрического исследования ядер клеток эндометрия при гиперплазии и карциноме. Объем ядер считается оптимальным параметром для отграничения атипичской ГПЭ от высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия, а минимальный поперечный размер ядра в сочетании с плоидностью и степенью инвазии в миометрий используется как серьезный прогностический индикатор карциномы эндометрия. На основании результатов ядерной морфометрии, нельзя сформулировать какое-либо прогностическое или диагностическое сочетание параметров. Вариации средних значений морфометрических параметров при простой и сложной ГПЭ оказываются незначительными до, в начале и после лечения. Эти колебания менее значимы, чем снижения средних значений параметров ДНК в течение первых трех месяцев лечения, но показывают достоверные изменения в течение первых 6 мес. после окончания лечения, в то время как параметры ДНК достоверно в этот период не меняются. Это может рассматриваться как признак того, что морфометрия ядер изолированно достаточно чувствительна для регистрации процессов дифференцировки, происходящих в ядерном геноме, как минимум для различения атрофического и функционального состояний эндометрия.

Наконец, на основании сходных патогенетических механизмов можно предположить возможность применения агонистов ГнРГ в качестве возможной гормональной терапии не только фоновых и предраковых, но и злокачественных состояний эндометрия, как это уже применяется при других злокачественных состояниях.

## **Антигонадотропные препараты**

К этой группе препаратов относят Гестринон и Даназол. Механизм их действия достаточно широк. Антигонадотропные средства используются для лечения различных гинекологических заболеваний. Препараты имеют некоторые различия; в целом, гестринон вызывает менее выраженные побочные эффекты и не уступает даназолу по эффективности [61, 81, 90, 133].

### **Механизм действия и фармакологические эффекты [56, 61, 81, 90]:**

Антигонадотропные препараты блокируют максимальный выброс ЛГ и ФСГ гипофизом при сохранении базальной секреции, вызывают хроническую ановуляцию, конкурентно ингибируют рецепторы андрогенные и прогестероновые (гестринон и даназол) и эстрогенные (только даназол).

Эти ЛС снижают синтез тестостерона, вытесняют его из связи с белком и повышают уровень свободного тестостерона.

Вероятно, антигонадотропные препараты напрямую ингибируют стероидогенез в яичниках и оказывают андрогенное, антипрогестагенное и антиэстрогенное действие.

В результате подавляется пролиферация и развивается атрофия эндометрия.

Даназол *in vitro* обладает способностью блокировать рост клеточной линии рака эндометрия и подавлять ГПЭ через 1-3 мес. использования без рецидивирования в течение 9 мес. [127, 353].

**Гестринон** является норстероидом "третьего поколения", обладающим как антигестагенным, так и антиэстрогенным, антигонадотропным и антиандрогенным действием:

- блокада взаимосвязей между эндогенным прогестероном и прогестерон-связывающими рецепторами (антипрогестероновый эффект) в тканях (воздействует преимущественно через рецепторы к прогестерону);
- на периферическом уровне подавляет рост фолликулов и приводит к угнетению синтеза эстрогенов;
- нарушает взаимодействие в системе андрогены – рецепторы, т.е. является агонистом андроген-связывающих рецепторов;
- подавляет пиковые выбросы фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (антигонадотропное действие), но их базальная секреция на протяжении менструального цикла не изменяется.

В результате блокируется стимуляция эндометрия, происходит его атрофия и развивается псевдоменопауза.



**Даназол** - производное 17- $\alpha$ -этинил тестостерона с преимущественным антигонадотропным действием:

- блокирует пиковые выбросы фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, при этом сохраняется базальный уровень их секреции;
- снижает эстрогенную насыщенность;
- подавляет компенсаторное увеличение гонадотропинов в ответ на пониженную эстрогенную насыщенность;
- взаимодействует с ферментами, участвующими в процессах стероидогенеза в половых железах и коре надпочечников;
- взаимодействует с рецепторами андрогенов (агонист), глюкокортикоидов, прогестерона (агонист/антагонист), эстрогенов (агонист);
- уменьшает продукцию печенью глобулина, связывающего половые стероиды.

В результате в эндометрии подавляются пролиферативная и секреторная активность эндометриальных желез и развивается искусственная псевдоменопауза.

### **Фармакокинетика**

Препараты хорошо всасываются в ЖКТ, метаболизм происходит в печени. Период полувыведения Даназола составляет 4,5 часа. Период полувыведения Гестринона – 27 часов. Даназол выводится преимущественно с мочой, а Гестринон – с мочой (до 45%) и калом (до 35%).

### **Побочные эффекты:**

Побочные эффекты гестринона по сравнению с даназолом менее выражены. Возможны:

- кровянистые выделения из матки (первые недели лечения);
- угри;
- себорея;
- пигментация кожи;
- гирсутизм;
- изменение тембра голоса;
- нарушение либидо;
- приливы;
- уменьшение размера молочных желез;
- вагиниты;
- раздражительность;
- депрессия;
- головная боль;
- желудочно-кишечные расстройства;
- судороги;
- увеличение массы тела;
- повышение уровня печеночных ферментов;
- повышение риска развития атеросклероза (даназол);
- повышение риска развития ишемической болезни сердца (даназол);
- тромбоэмболические нарушения.

## Противопоказания

Гиперчувствительность к препаратам и их компонентам; острая сердечная недостаточность; тяжелые нарушения функции почек и печени; андроген-зависимые опухоли; порфирия; кровотечения из половых путей неясной этиологии; беременность, лактация.

## Особенности использования антигонадотропных препаратов при лечении гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном возрасте

- Данная группа препаратов не вмешивается в процессы обмена жиров и углеводов, поэтому рекомендуются женщинам с метаболическими расстройствами.
- Нежелательно использовать у женщин с остеопенией и женщин с высоким риском остеопороза, т.к. эти ЛС снижают минеральную плотность костной ткани.
- Использование антигонадотропных препаратов рекомендуется при лечении сложной гиперплазии эндометрия без атипии или атипической гиперплазии эндометрия.
- Выбор препаратов этой группы обоснован также дополнительными целями: лечение сопутствующей патологии эндо- и миометрия (миома матки, эндометриоз).

В табл. 26 мы приводим международные и торговые названия антигонадотропных препаратов и данные об их регистрации в Республике Беларусь.

Таблица 26

### Международные и торговые названия антигонадотропных препаратов

Международное название	Торговое название
Гестринон	Неместран <sup>2</sup>
Даназол	Дановал <sup>1</sup> , Данол <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Зарегистрированы в РБ по состоянию на 2010 г.

<sup>2</sup> Не зарегистрирован в РБ

В табл. 27 мы приводим схемы лечения антигонадотропными препаратами аденоматозной и атипической гиперплазии эндометрия в репродуктивном периоде.

Таблица 27

### Схемы лечения аденоматозной и атипической гиперплазии эндометрия антигонадотропными препаратами в репродуктивном периоде

Препарат	Способ введения	Дозировка, схема терапии	Продолжительность терапии
Гестринон	внутрь	2,5 мг 2 р/нед со 2-4-го дня менструального цикла, непрерывно	6 мес.
Даназол	внутрь	400-600 мг 1 р/сут со 2-4-го дня менструального цикла, непрерывно	6 мес.

Несмотря на большой арсенал гормональных препаратов для лечения ГПЭ, не следует забывать об обязательном гистологическом контроле за состоянием эндометрия в процессе лечения, либо необходимости оперативного лечения у некоторых групп пациенток (абляция эндометрия, гистерэктомия).

## **Хирургические методы лечения гиперпластических процессов эндометрия**

К хирургическим методам лечения ГПЭ относятся абляция эндометрия, трансцервикальная резекция эндометрия и гистерэктомия. Эти методы лечения в репродуктивном периоде применяются редко.

### **Абляция и трансцервикальная резекция эндометрия**

Абляцию (удаление) эндометрия можно производить при помощи различных видов энергии:

- диатермия;
- радиочастотная абляция;
- термическая абляция с использованием баллона;
- лазер.

Для трансцервикальной резекции эндометрия сконструированы специальные резектоскопы.

Эти методы лечения могут быть использованы при простой гиперплазии эндометрия без атипии при наличии абсолютных противопоказаний к проведению гормональной терапии у пациенток репродуктивного возраста, реализовавших свою репродуктивную функцию и не планирующих деторождение.

Использование абляции и резекции эндометрия при сложной гиперплазии эндометрия без атипии на настоящий момент является спорным вопросом и предметом дискуссий.

Наличие атипической гиперплазии эндометрия является противопоказанием к проведению абляции и резекции эндометрия, т.к. нет гарантии полного удаления патологически измененных тканей и возможности контроля за состоянием эндометрия после проведения операции.

Таким образом, женщинам в позднем репродуктивном возрасте абляцию и/или резекцию эндометрия производят после раздельного диагностического выскабливания и гистологического исследования соскоба, т.к. врач должен быть уверен в отсутствии атипической гиперплазии. Перед абляцией эндометрия рекомендуют в течение 3 недель терапию агонистами ГнРГ [116].

Показания к абляции эндометрия следующие [116]:

- отсутствие атипической гиперплазии эндометрия;
- возраст старше 35 лет;
- противопоказания к гормональной терапии;
- противопоказания к хирургическому лечению;
- размер полости матки не более 10 см;
- незаинтересованность в беременности.

После абляции, около 30% женщин продолжает менструировать.

## Гистерэктомия

Этот метод является самым радикальным методом лечения гиперпластических процессов эндометрия и производится:

- при простой и сложной гиперплазии эндометрия без атипии при сопутствующей патологии мио- и эндометрия, требующей оперативного лечения;
- при сложной гиперплазии эндометрия без атипии в постменопаузе или старше 45 лет при рецидиве гиперплазии эндометрия без атипии или входящих в группу риска развития атипической гиперплазии/рака эндометрия;
- при атипической гиперплазии эндометрия в возрасте после 45 лет;
- в остальных ситуациях, в частности в детородном возрасте, при отсутствии эффекта или невозможности приведения гормональной терапии.

Обобщая, можно сказать, что этот метод лечения ГПЭ в репродуктивном возрасте используется, как правило, при сочетании с миомой, аденомиозом, при противопоказаниях к гормональной терапии.

Таким образом, в детородном возрасте хирургические методы лечения практически не используются и требуют тщательно взвешенных показаний, когда в каждом конкретном случае по различным причинам невозможно использовать альтернативные методы лечения.

Далее мы приводим алгоритмы лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия в репродуктивном периоде в зависимости от гистологической формы заболевания.

**Алгоритм лечебной тактики при гиперпластических процессах  
эндометрия в репродуктивном возрасте**



# Алгоритм лечения простой гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте



# Алгоритм лечения сложной гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте



# Алгоритм лечения атипичической гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте





## Лечение полипов эндометрия в репродуктивном периоде

Следует отметить, что полипы эндометрия выявляют у 13% женщин с бесплодием, а рецидив полипов наблюдается в 25-33% [96].

Факторы, способствующие развитию полипов эндометрия, следующие:

- воспалительные заболевания органов малого таза;
- изменения гормональных взаимоотношений:
  - железисто-фиброзные полипы эндометрия на фоне нормального овуляторного менструального цикла;
  - на фоне дисгормональной гиперплазии эндометрия, как реактивный рост в ответ на воздействие эстрогенов;
- оперативные вмешательства на органах малого таза, особенно внутриматочные вмешательства, создающие благоприятные условия для инфицирования эндометрия и хронизации воспалительного процесса в слизистой матки;
- осложнения в родах и послеродовом периоде (разрывы шейки матки в родах, дефект частей плаценты и контрольное ручное обследование полости матки, эндометрит в послеродовом периоде);
- наследственная предрасположенность к опухолевидным образованиям.

Основным лечебно-диагностическим мероприятием при полипах эндометрия является гистероскопия с прицельным удалением патологического образования в полости матки в сочетании с раздельным диагностическим выскабливанием матки и цервикального канала и последующим гистологическим исследованием соскоба [302, 325].

Но наиболее рационально и правильно использование **гистерорезектоскопии** (с обязательным удалением ножки полипа и коагуляцией его ложа), что связано с уменьшением в последующем риска рецидивирования полипа [46].

Если произошел рецидив полипа эндометрия, то следует использовать только гистерорезектоскопию.

Производить гистероскопию/гистерорезектоскопию оптимально на 5-8 день менструального цикла, но не позднее 10 дня цикла, что связано:

- с хорошей визуализацией полости матки на фоне тонкого эндометрия;
- с необходимостью подтверждения или исключения воспалительных изменений эндометрия;
- с удобством прицельного удаления полипа.

В последнее время в литературе дискутируется вопрос о необходимости назначения гормональной терапии после удаления полипа эндометрия. Некоторые авторы считают, что поскольку полип – это локальное изменение эндометриальной ткани, то после его удаления гормональная терапия не требуется.

Мы считаем, что при выявлении изолированных железистых или железисто-фиброзных полипов без признаков атипии назначение гормональной терапии в детородном возрасте необходимо, что направлено на обеспечение полноценного отторжения эндометрия в фазу десквамации. Этот тезис подтверждается литературными данными:

- терапия должна быть направлена на поддержание двухфазного цикла у пациенток, планирующих беременность (**гестагены** с 16 по 26 день менструального цикла – прогестерон в микрогранулах 400 мг 1 р/сутки внутрь, дидрогестерон 10-20 мг 2 р/сут внутрь, норэтистерон 5-10 мг 1 р/сутки внутрь) [96];

- у пациенток, которые беременность не планируют, возможно назначение стандартного режима приема КОК (высоко- и низкодозированные) – 21-дневный прием препарата с 7-дневными перерывами.

Если диагностируются полипы эндометрия на фоне гиперплазии эндометрия, лечение зависит от гистологической структуры полипа и характера гиперпластического процесса (смотри схемы лечения гиперпластических процессов эндометрия).

**При аденоматозных полипах эндометрия с или без гиперплазии эндометрия показаны:**

- депо-формы гестагенных препаратов: **медроксипрогестерона ацетат** 150-500 мг 1 р/неделю в/м 6 месяцев или 150 мг 1 раз в 2 недели 4 инъекции, затем 1 раз в 3 недели 6 инъекций;
- агонисты ГнРГ: **бусерелин спрей** эндоназально 150 мкг в каждую ноздрю 3 р/сутки со 2-4 дня менструального цикла 6 месяцев; **Гозерелин**<sup>1</sup> п/к в переднюю брюшную стенку 3,6 мг со 2-4 дня менструального цикла 1 р/28 суток 6 месяцев; **Лейпрорелин** в/м со 2-4 дня менструального цикла 3,75 мг 1 р/28 суток 6 месяцев; **Трипторелин** в/м со 2-4 дня менструального цикла 3,75 мг 1 р/28 суток 6 месяцев;
- ЛС с антигонадотропным действием: **Гестринон** внутрь 2,5 мг 2 р/нед со 2-4-го дня менструального цикла, непрерывно 6 месяцев; **Даназол** внутрь 100-200 мг 1 р/сут со 2-4-го дня менструального цикла, непрерывно 6 месяцев.

**При полипах эндометрия на фоне воспалительных изменений эндометрия** обосновано назначение противовоспалительного лечения, а также ЗГТ. С этой целью используются ЛС, содержащие натуральные эстрогены, которые способствуют процессам регенерации [89]:

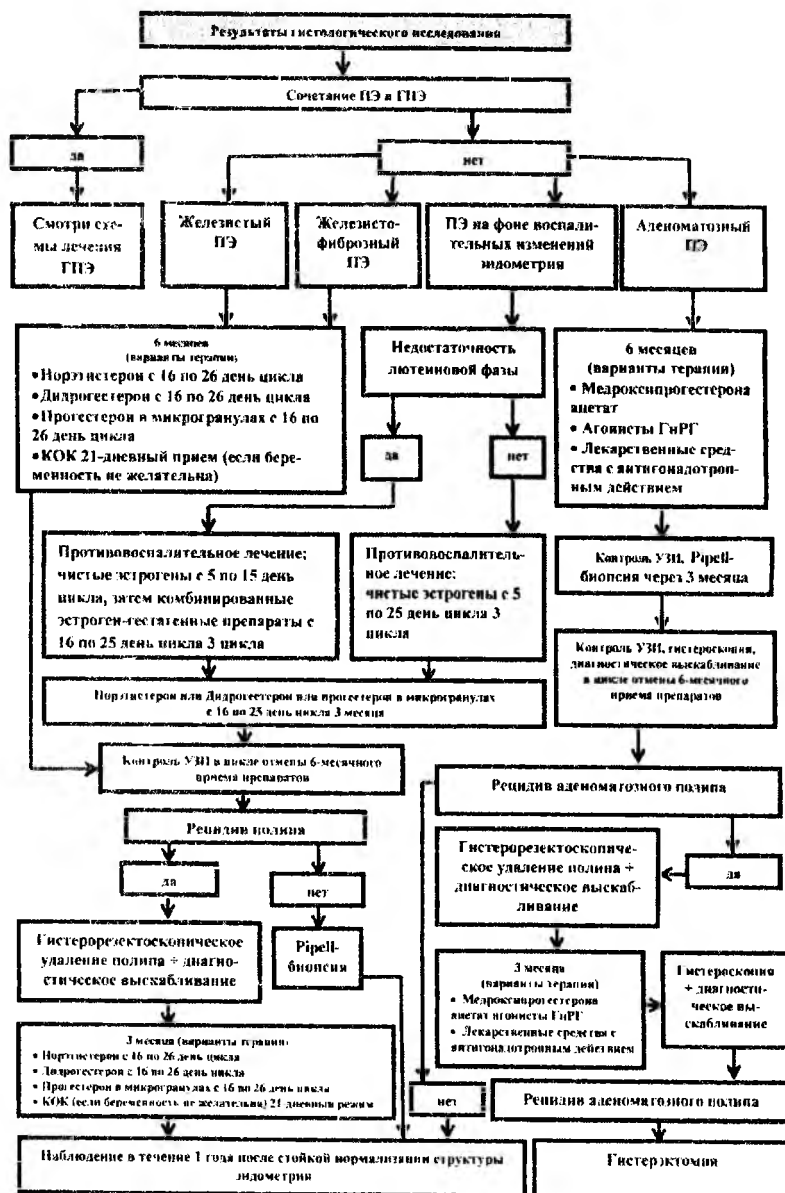
- только чистые эстрогены – **Эстрадиол** (Прогинова<sup>1</sup>, Эстримакс<sup>2</sup>, Эстрофем<sup>3</sup>) по 2 мг 1 раз в сутки внутрь с 5 по 25 день менструального цикла 3 месяца – назначается пациенткам с регулярным менструальным циклом с уровнем прогестерона на 21-й день 28-дневного менструального цикла более 30 нмоль/л;
- чистые эстрогены в сочетании с комбинированными эстроген-гестагенными ЛС – **Эстрадиол** (Прогинова<sup>1</sup>, Эстримакс<sup>2</sup>, Эстрофем<sup>3</sup>) по 2 мг 1 раз в сутки внутрь с 5 по 15 день менструального цикла + **Эстрадиол/норгестрел** (Циклопрогинова<sup>1</sup>) внутрь 2 мг/0,5 мг 1 раз в сутки внутрь с 16 по 25 день менструального цикла, затем перерыв 7 суток, 3 месяца – назначается пациенткам с недостаточностью лютеиновой фазы.
- После назначения эстрогенов или чистых эстрогенов в сочетании с комбинированными эстроген-гестагенными препаратами в течение 3-х менструальных циклов, следующие 3 менструальных цикла с целью полноценного отторжения эндометрия в фазу десквамации назначаются гестагены с 16 по 26 день менструального цикла – прогестерон в микрогранулах 200 мг 1 р/сутки внутрь, дидрогестерон 20 мг 1 р/сутки внутрь, норэтистерон 5-10 мг 1 р/сутки внутрь).

<sup>1</sup> Зарегистрирован в Республике Беларусь по состоянию на 2010 г.

<sup>2</sup> Срок действия регистрационного удостоверения закончен в сентябре 2008 г.

<sup>3</sup> Срок действия регистрационного удостоверения закончен в сентябре 2009 г.

## Алгоритм лечения полипов эндометрия в детородном возрасте



## Гиперпластические процессы эндометрия у пациенток с метаболическим синдромом

Необходимым условием проведения терапии ГПЭ является коррекция метаболических нарушений (гиперинсулинемия, гипергликемия, дислипидемия), что связано с ролью жировой ткани в стероидогенезе, а гиперинсулинемия, в свою очередь, усугубляет имеющиеся эндокринные нарушения.

Метаболический синдром составляет 30-35% в структуре нарушения репродуктивной функции, а у пациенток с ГПЭ встречается в 2 раза чаще [116].

### Клинические симптомы метаболического синдрома

- Метаболические нарушения:
  - ❖ абдоминальное (висцеральное) ожирение;
  - ❖ инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;
  - ❖ нарушение толерантности к глюкозе;
  - ❖ дислипидемия;
  - ❖ гипертензия.
- Нарушения репродуктивной функции:
  - ❖ нарушения менструальной функции (олигоменорея и/или ДМК);
  - ❖ вторичное бесплодие;
  - ❖ гирсутизм и угревая сыпь (нерезко выраженные).

В таблице 28 представлены критерии диагностики метаболического синдрома.

Таблица 28

#### Критерии диагностики метаболического синдрома [116]

Показатель	Значение
ИМТ	> 30
ОТ/ОБ	> 0,85
АД, мм. рт. ст.	> 130/90
Триглицериды, ммоль/л	> 1,7
ЛПВП, ммоль/л	< 1,3
Глюкоза, ммоль/л	> 6,1
Тестостерон, нмоль/л	> 2,5
Инсулин, мкЕД/мл	> 12,5
Индекс HOMA (Homeostatic Model Assisment) Инсулин × Глюкоза 22,5	< 2,5

Диагноз метаболического синдрома устанавливается при наличии трех и более признаков.

Основной задачей является нормализация массы тела. Это достигается, в первую очередь, немедикаментозно путем сбалансированного рационального питания.

Во-вторых возможно назначение медикаментозной терапии:

- Субутрамин (Меридиа – приостановлено действие регистрационного удостоверения в РБ на 6 месяцев с 23.03.10) 10-15 мг/сутки.
- Метформин (Сиофор – зарегистрирован в РБ по состоянию на 2010 г., Глюкофаж – зарегистрирован в РБ по состоянию на 2010 г.) 500 мг 3 р/сут 6 месяцев.
- Орлистат (Ксеникал – зарегистрирован в РБ по состоянию на 2010 г.) 120 мг 3 р/сут.

При выборе гестагенных препаратов для лечения ГПЭ учитывается их метаболическая нейтральность.

Для простой ГПЭ без атипии с этой позиции можно назначать дидрогестерон и прогестерон в микрогранулах в адекватных дозировках.

При лечении сложной ГПЭ без атипии и атипической ГПЭ, препаратами выбора являются агонисты ГнРГ (нейтральны в отношении углеводного и жирового обмена). Если в данном случае были выбраны прогестины пролонгированного действия, необходимо проводить контроль показателей жирового и углеводного обмена.

### **Гормональный фон при гиперпластических процессах и полипах эндометрия у женщин репродуктивного возраста**

До настоящего времени актуальной остается концепция, согласно которой в развитии гиперпластических процессов играет роль длительная эстрогенная стимуляция эндометрия при отсутствии антипролиферативного действия прогестерона. Поэтому нами определены концентрации прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста.

Под нашим наблюдением находились 84 пациентки детородного возраста. После гистологического исследования ткани эндометрия, полученной при раздельном диагностическом выскабливании, пациентки были разделены нами на 3 группы:

- **первая** группа – 31 женщина репродуктивного возраста с простой гиперплазией эндометрия без цитологической атипии;
- **вторая** группа – 28 женщин репродуктивного возраста с железистыми полипами эндометрия;
- **контрольная** – 25 женщин репродуктивного возраста с пролиферативным эндометрием без сопутствующей гинекологической патологии;

Средний возраст женщин первой группы составил 40,0 (37,0; 43,0) лет, второй – 38,5 (33,5; 42,0) лет, контрольной – 39,0 (36,0; 44,0) лет. Таким образом, эти группы сопоставимы по возрасту.

У всех пациенток перед проведением гистероскопии и раздельного диагностического не выявлено острых или обострения хронических экстрагенитальных заболеваний, а все данные рутинного клинико-лабораторного обследования согласно стандартным протоколам находились в пределах референтных значений.

Данные о концентрации прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови обследованных женщин представлены в таблице 29.

Таблица 29

**Концентрации прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови обследованных пациентов**

Группа больных	Прогестерон, нмоль/л Me (25; 75)	Эстрадиол, нмоль/л Me (25; 75)
1-я, n=31	2,6 (1,3; 6,5)	0,5 (0,4; 0,7)*
2-я, n=28	1,8 (1,2; 4,1)	0,3 (0,2; 0,6)**
1 контрольная, n=25	2,6 (1,3; 15,1)	0,3 (0,2; 0,4)

Примечание:

\* различия статистически значимы при сравнении с контрольной группой данного возрастного периода ( $p < 0,05$ ).

\*\* различия статистически значимы при сравнении 1-ой и 2-ой групп ( $p < 0,05$ ).

Анализируя таблицу 24 видно, что концентрация эстрадиола достоверно выше у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия в сравнении с пациентками с полипами эндометрия и женщинами контрольной группы этого возрастного периода. Во всех остальных случаях, как при гиперпластических процессах, так и при полипах эндометрия, нами не найдено статистических различий. Это побуждает искать другие патогенетические механизмы развития данной патологии.

### **Иммунотерапия гиперпластических процессов и полипов эндометрия**

В последнее десятилетие много работ посвящено изучению дисфункции иммунореактивности при патологических состояниях разного генеза. При воздействии на организм различных внешних и внутренних повреждающих факторов (стресс, инфекция, травма) может развиваться вторичная иммунная недостаточность. Изменения в системах иммунореактивности сопутствуют процессам биологической перестройки организма, таких как старение и малигнизация. Наследственная предрасположенность может спровоцировать иммунную недостаточность даже при воздействии незначительных повреждающих факторов. Отсутствие необходимого для адекватных проявлений иммунореактивности количества или функциональная несостоятельность клеток лежит в основе большинства проявлений вторичной иммунной недостаточности [12, 79, 200, 297]. Вследствие субпопуляция клеток сокращается путем активации апоптоза, который также активно изучается в последнее время. А при непосредственном повреждении воздействующим фактором, индуцируется некроз клеток. К факторам, провоцирующим функциональную клеточную анемию, можно отнести молекулы, участвующие в нормальной регуляции функции различных биологических систем: циклические нуклеотиды, медиаторы воспаления, цитокины, клеточные супрессорные факторы и факторы, блокирующие опухоли. Индуктором клеточной анемии становится продукция этих молекул выше физиологической нормы.

Параллельно с развитием фундаментальных исследований, стремительно началось использование определения цитокинов в клинике при разнообразной патологии.

С этих позиций нас заинтересовала продукция следующих цитокинов.

**Интерлейкин 2 (ИЛ-2).** Основная иммунологическая роль ИЛ-2 заключается в регуляции специфического (антигензависимого) иммунного ответа за счет стимуляции пролиферации и дифференцировки иммунных клеток [45, 57, 77, 101, 106].

ИЛ-2 характеризуется следующими свойствами:

- принимает непосредственное участие в реализации механизмов противоопухолевой защиты;
- основными эндогенными продуцентами ИЛ-2 являются CD4+-активированные Th1 (90%), CD8+ (10%);
- обладает относительно узким спектром мишеней и объектов (Т- и В-лимфоциты, НК-клетки) и является для них фактором роста и дифференцировки;
- способствует реализации функции Т-хелперов, усиливая выработку α-интерферона, препятствует развитию иммунологической толерантности, способен ее отменять;
- служит ростовым и дифференцировочным фактором для Т-киллеров;
- на В-лимфоциты ИЛ-2 действует как один из ростовых факторов, может повышать синтез IgM, IgG, IgA;
- при воздействии на НК-клетки увеличивает их цитотоксическую активность и расширяет спектр их цитотоксического действия;

**Интерлейкин 4 (ИЛ-4).** ИЛ-4 продуцируется Т-клетками и является фактором дифференцировки для Т- и В-лимфоцитов [45, 57, 77, 101, 106].

Основные свойства ИЛ-4:

- оказывает наиболее сильный эффект на регуляцию образования других цитокинов посредством участия в многочисленных биологических процессах – иммунный ответ и воспалительные реакции;
- ограничивает синтез макрофагами провоспалительных IL-1b, 6, 8, 12, ФНО-α, образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота;
- служит кофактором пролиферации покоящихся В-лимфоцитов, а также индуцирует в этих клетках синтез IgE и IgG;
- способен генерировать активность лимфокинактированных клеток и усиливать противоопухолевую активность макрофагов;
- дисрегуляция секреции ИЛ-4 является ключевой в развитии аллергопатологии;
- увеличение синтеза IgE в ответ на стимуляцию ИЛ-4 приводит к усилению IgE-стимулированного синтеза цитокинов тучными клетками, способными вырабатывать ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6.

**Фактор некроза опухолей (ФНО).** В группу факторов некроза опухолей включают ФНО-α (кахексин) и ФНО-β (лимфотоксин). ФНО-α является продуктом моноцитов/макрофагов, эндотелиальных, тучных и миелоидных клеток, ЛАК-клеток, клеток нейроглии, иногда – активированных Т-лимфоцитов, кото-

рые являются основными продуцентами ФНО- $\beta$ . ФНО- $\beta$  образуется при действии на Т-клетки антигенов и митогенов значительно позже, чем ФНО- $\alpha$  [45, 57, 77, 101, 106, 119, 332].

### **Механизмы действия ФНО:**

- цитотоксическое (направлено на клетки опухоли или клетки, пораженные вирусами);
- иммуномодулирующее и противовоспалительное (вызывается активацией макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и эндотелиальных клеток);
- влияние на метаболизм (может привести к гипергликемии, резорбции кости и увеличению мышечного гликогенолиза, т.е. кахексии, которая наблюдается при некоторых паразитарных инфекциях).

В результате высвобождения ФНО повышается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов, возникает внутрисосудистый тромбоз. Высокие уровни ФНО- $\alpha$  обнаруживаются во время септического шока. Сохранение высоких уровней указывает на возможность возникновения нежелательных последствий.

Установлено, что при прогрессировании онкологических заболеваний наблюдается ранний и устойчивый прирост концентрации ФНО- $\alpha$ , который обеспечивается следующими аддитивными механизмами [11]:

- при опухолевой прогрессии происходит селекция клеток, которые обладают резистентностью к цитотоксическому воздействию ФНО- $\alpha$ ;
- антигены, экспрессируемые опухолевыми клетками, индуцируют повышенную продукцию ФНО- $\alpha$ .

Воздействие ФНО- $\alpha$  на организм носит системный характер, а регуляторные эффекты ФНО- $\alpha$  касаются клеток практически всех тканей (рецепторы к данному цитокину не выявлены только на мембране эритроцитов). Совместно с ИЛ-1 и ИЛ-6, системное воздействие на организм ФНО- $\alpha$  сопровождается развитием продромального синдрома, проявляющегося снижением аппетита, сонливостью, лихорадкой, повышением болевой чувствительности. ФНО- $\alpha$  инициирует активность эндокринных желез, что приводит к увеличению уровня АКТГ и гонадотропина и других гуморальных факторов, снижающих функциональную активность иммуноцитов. Стимулируя липолиз, ФНО- $\alpha$  индуцирует механизм метаболической иммунодепрессии [11, 45].

Активация клеток, усиление продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и некоторых других), является необходимой в начальных фазах воспаления, однако она становится проблемной, если степень активации перестает быть адекватной, когда первоначально защитный механизм перерастает в патологический.

Мы изучили роль интерлейкина-2, интерлейкина-4, фактора некроза опухолей альфа, sFas-лиганда в патогенезе гиперпластических процессов и полипов эндометрия, а также эффективности их комплексной терапии с использованием Ронколейкина<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Зарегистрирован в Республике Беларусь по состоянию на 2010 г.



Под нашим наблюдением находилось 139 женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, которые были госпитализированы в гинекологическое отделение. Показанием для госпитализации явились данные трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза (эхоскопические признаки гиперплазии или полипов эндометрия) или наличие кровотечения из половых путей. Всем пациенткам произведено раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. Без расширения цервикального канала, до проведения раздельного диагностического выскабливания, нами произведен забор аспирационного содержимого из полости матки для определения концентраций интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухолей альфа (TNF $\alpha$ ) и sFas-лиганда. Забор аспирационного содержимого производился при помощи аспирационных зондов «Юнона» (производитель ЗАО «Медицинское предприятие Симург», республика Беларусь, г. Витебск) (рисунок 21). Концентрации IL-2, IL-4, TNF $\alpha$  и sFas-лиганда определены нами также в сыворотке крови обследованных пациенток.

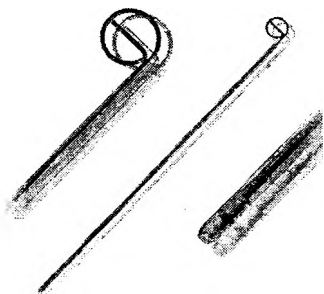


Рисунок 21  
Зонды аспирационные «Юнона»

Определение IL-2, IL-4 и TNF $\alpha$  производили по общепринятой методике, основанной на методе твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург, Россия). Определение sFas-лиганда производили по общепринятой методике, основанной на методе твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов производства Beckman Coulter (США). Расчет концентраций IL-2, IL-4, TNF $\alpha$  и sFas-лиганда произведен при помощи пакета «Statgraphics Plus 5.0», адаптированного для медико-биологических исследований.

После гистологического исследования ткани эндометрия, полученной при раздельном диагностическом выскабливании, пациентки были разделены на 3 группы.

Первую группу составили 56 женщин с простой гиперплазией эндометрия без цитологической атипии.

Во вторую группу вошли 40 пациенток с железистыми полипами эндометрия.

В контрольную группу включены 43 женщины с пролиферативным эндометрием без сопутствующей гинекологической патологии.

Критерии включения: гистологически подтвержденные простая гиперплазия эндометрия без цитологической атипии (для первой группы) или железистый полип эндометрия (для второй группы), детородный или перименопаузальный возраст.

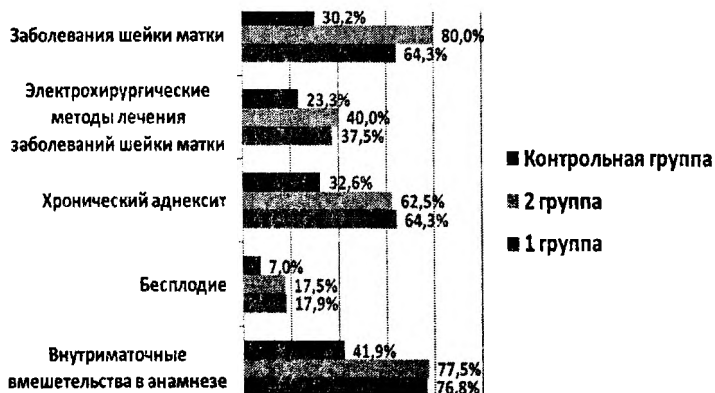
Критерии исключения: несоответствия критериям включения, наличие сопутствующих гиперпластических процессов миометрия, наличие обострения хронической экстрагенитальной патологии или декомпенсированных экстрагенитальных заболеваний, злокачественные новообразования, аутоиммунные или аллергические заболевания, отказ пациенток от проведения лечения.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований. Интерпретация полученных результатов проводилась путем определения их статистической значимости. Нами использованы параметрические и непараметрические методы анализа. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При использовании описательной статистики определялись параметры: выборочное среднее (Mean (M)); среднее квадратическое отклонение (SD); медиана (Me), 25-й квартиль (25), 75-й квартиль (75). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, имеющих нормальное распределение, использован t-тест для независимых выборок (Критерий Стьюдента (t)). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, не имеющих нормального распределения, использован Манна-Уитни U-тест (критерий значимости Манна-Уитни (U)). Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось  $p < 0,05$  (5%).

Средний возраст пациенток первой группы составил  $42,6 \pm 6,7$  лет, второй –  $41,7 \pm 6,9$  лет, контрольной –  $42,8 \pm 6,6$  лет. Таким образом, все группы сопоставимы по возрасту.

При анализе менструальной функции пациенток обращает на себя внимание тот факт, что во всех группах в подавляющем большинстве менструальная функция не нарушена. Возраст менархе в первой группе составил  $13,8 \pm 1,7$  лет, во второй –  $13,2 \pm 1,3$  лет, в контрольной –  $13,7 \pm 1,7$  лет. Продолжительность менструаций в первой группе была  $4,9 \pm 1,2$  дней, во второй –  $5,0 \pm 1,4$  дней, в контрольной –  $5,4 \pm 1,9$  дней. Длительность менструального цикла:  $26,6 \pm 2,9$  дней в первой группе,  $27,7 \pm 2,9$  дней – во второй,  $27,3 \pm 1,3$  дней – в контрольной. Регулярность менструального цикла отмечали 92,9% пациенток первой группы, 92,5% – второй, 97,7% – контрольной. Отсутствие болевого синдрома было у 85,7% женщин первой группы, 80% – второй, 86% – контрольной.

Нами проведено изучение преморбидного фона при гиперпластических процессах и полипах эндометрия, поскольку воспалительные заболевания гениталий, осложнения репродуктивного анамнеза, оперативные вмешательства на гениталиях, в том числе внутриматочные вмешательства, могут создать благоприятные условия для инфицирования эндометрия и хронизации воспалительного процесса в слизистой матки, а также дисфункции местной иммунной системы (рис. 22).



*Рисунок 22*

*Перенесенные гинекологическое заболевания пациенток основной и контрольной групп*

Из гинекологических заболеваний во всех группах чаще встречались заболевания шейки матки, аднексит, а также первичное или вторичное бесплодие. Заболевания шейки матки (эрозия, цервицит, дисплазия) в анамнезе отмечены у 80% пациенток второй группы и 64,3% женщин первой группы. Электрохирургические методы лечения заболеваний шейки матки применялись у 37,5% женщин первой группы и 45% – второй. Хронический аднексит перенесли 64,3 % пациенток первой группы и 62,5% женщин второй группы. Первичным или вторичным бесплодием страдало 17,9% пациенток первой группы и 17,5% женщин второй группы.

В контрольной группе зарегистрирован меньший процент перенесенных в анамнезе заболеваний шейки матки (30,2%), что на 34,1% меньше, чем в первой группе, и на 49,8% меньше, чем во второй. Электрохирургические методы лечения заболеваний шейки матки в этой группе применялись в 23,3% случаев. Хронический сальпингоофорит в гинекологическом анамнезе пациенток контрольной группы наблюдался в 32,6%, что на 31,7% меньше, чем в первой группе и на 29,9% меньше, чем во второй группе. Бесплодием страдали 7% этой группы, что в 2,5 раза меньше, чем в первой и второй группах.

Нами выявлено, что в анамнезе 76,8% женщин первой группы и 77,5% пациенток второй группы имели место внутриматочные вмешательства (раздельное диагностическое выскабливание, гистероскопия, медицинский аборт, вакуум-аспирация), тогда как в контрольной группе только у 41,9% в анамнезе были внутриматочные вмешательства, что на 34,9% меньше, чем в первой и на 35,6% меньше, чем во второй группе.

У всех обследованных женщин нами определены концентрации IL-2, IL-4, TNFα и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки и сыворотке крови.

Мы не нашли достоверных различий концентраций sFas-лиганда в сыворотке крови в группах: 0,2 (0,1; 0,4) нг/мл – в первой, 0,3 (0,2; 0,4) нг/мл – во второй, 0,2 (0,1; 0,3) нг/мл – в контрольной.

Концентрация IL-2 в сыворотке крови в первой группе составила 0,0 (0,0; 2,8) пг/мл, во второй – 0,0 (0,0; 16,9) пг/мл, в контрольной – 0,0 (0,0; 19,8) пг/мл, что так же демонстрирует отсутствие статистически значимых различий.

Такая же закономерность отмечена нами относительно концентрации IL-4 в сыворотке крови, концентрация его во всех группах составила 0,0 (0,0; 0,1) пг/мл.

Содержание TNF $\alpha$  в сыворотке крови пациенток первой группы было 0,0 (0,0; 0,7) пг/мл, второй – 0,0 (0,0; 0,9) пг/мл, контрольной – 0,0 (0,0; 1,1) пг/мл. Таким образом, относительно данного показателя также отсутствуют статистически значимые различия между группами.

Обобщая приведенные выше данные можно сделать вывод о том, что определение цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке крови при фоновых заболеваниях эндометрия не выявляет изменений при гиперпластических процессах и полипах эндометрия.

У пациенток первой группы (с гиперплазией эндометрия) в аспирате из полости матки концентрация sFas-лиганда составила 0,5 (0,2; 1,1) нг/мл, что достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у пациенток контрольной группы, где концентрация его составила 0,9 (0,5; 2,1) нг/мл. Такая же тенденция отмечена нами у пациенток второй группы (с полипами эндометрия), где концентрация sFas-лиганда была также достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже – 0,7 (0,2; 1,1) нг/мл, чем в контрольной.

Концентрация IL-2 в аспирате из полости матки у пациенток с гиперплазией эндометрия была 107,2 (19,3; 199,5) пг/мл, что достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже данного показателя контрольной группы, где содержание IL-2 в аспирате составило 133,8 (47,4; 254,7) пг/мл. Та же закономерность найдена при полипах эндометрия, в этой группе концентрация IL-2 также была достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в контрольной и составила 57,8 (11,1; 180,0) пг/мл.

Мы не нашли статистически значимых различий концентрации IL-4 в аспиратах из полости матки в первой, второй и контрольной группах, так как содержание его составило 269,8 (30,7; 1066,6) пг/мл, 377,4 (40,1; 1064,4) пг/мл, 572,9 (38,7; 1074,3) пг/мл соответственно.

В то время, как концентрация IL-2 в аспиратах из полости матки была достоверно снижена в исследуемых группах, противоположная тенденция отмечена нами относительно TNF $\alpha$ , концентрация которого была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше в первой группе в сравнении с контрольной, и во второй группе ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной. Так, концентрация TNF $\alpha$  в аспирате из полости матки пациенток первой группы (с гиперплазией эндометрия) составила 82,6 (61,5; 117,7) пг/мл, второй группы (с полипами эндометрия) – 83,3 (61,2; 148,4) пг/мл, контрольной – 22,4 (0,0; 69,9) пг/мл.

Таким образом, при гиперплазии и полипах эндометрия наблюдается локальная дисфункция секреции цитокинов, выражающаяся в снижении уровня IL-2 и повышении уровня TNF $\alpha$ . Кроме того, при фоновых заболеваниях эндо-

метрия снижается уровень sFas-лиганда, что говорит об изменении Fas-зависимого апоптоза при гиперпластических процессах и полипах эндометрия.

Эти изменения, на наш взгляд, являются следствием более частых внутриматочных вмешательств в анамнезе пациенток первой и второй групп, поскольку выскабливание приводит к обширной травме и раневой поверхности, что ведет к ослаблению местных защитных факторов, в том числе, местного иммунитета. Операции на шейке матки, очаги хронической инфекции, чаще отмеченные в первой и второй группах, также создают благоприятные условия для инфицирования эндометрия и хронизации воспалительного процесса в слизистой матки, приводя к дисбалансу местного иммунитета.

Кроме того, концентрации исследуемых показателей (IL-2, IL-4, TNF $\alpha$ , sFas-лиганд) в сыворотке крови достоверно ( $p < 0,05$ ) снижены в сравнении с их уровнями в аспирационном содержимом. Это позволяет сделать вывод о локальной секреции цитокинов и sFas-лиганда на местном (эндометрий) уровне.

Следует отметить, что раздельное выскабливание, кроме диагностической цели, является лечебным мероприятием, так как удаляется патологически измененный эндометрий. Дальнейшая терапия направлена на профилактику рецидивов заболевания [61]. Далее, нами приводятся данные о противорецидивной терапии в группах.

После получения результатов биопсии эндометрия, пациентки первой группы были разделены на две подгруппы. Женщины первой подгруппы первой группы (26 человек) получали традиционную гормональную терапию норэтистероном в течении 6 месяцев. Пациенткам второй подгруппы первой группы (30 человек) к традиционной гормональной терапии гестагенами в течение 6 месяцев был добавлен Ронколейкин – рекомбинантный интерлейкин-2 человека производства ООО «БИОТЕХ», Санкт-Петербург. Препарат назначался в дозе 500000 МЕ подкожно в разведении 2-мя мл физиологического раствора 1 раз в 3 суток, всего 5 инъекций. Ронколейкин способствует регенерации и репарации поврежденных тканей [48, 83].

Пациентки второй группы также были разделены на две подгруппы по 20 человек. В этой группе также назначалась гормональная терапия гестагенами с целью полноценного отторжения эндометрия в фазу десквамации. Пациенткам второй подгруппы второй группы также назначен Ронколейкин в дозе 500000 МЕ подкожно в разведении 2-мя мл физиологического раствора 1 раз в 3 суток, всего 5 инъекций.

Выбор препарата основывался на статистически значимом снижении концентрации интерлейкина-2 на локальном уровне при гиперплазии и полипах эндометрия по сравнению с группой контроля. Предпочтение в выборе препарата обусловлено также данными гистологического исследования соскобов эндометрия: наличием у пациенток признаков хронического эндометрита (инфильтраты, состоящие преимущественно из полиморфно-ядерных лейкоцитов, лимфоидных элементов, плазматических клеток, гистиоцитов) либо воспалительных изменений на поверхности полипов.

Учитывая наличие воспалительных изменений, всем пациенткам был назначен курс антибактериальной терапии.

Через 6 месяцев повторно произведен забор аспириатов из полости матки у пациенток первой и второй групп для определения уровней IL-2, IL-4, TNF $\alpha$  и sFas-лиганда. Мы не исследовали цитокиновый статус и содержание sFas-лиганда в сыворотке крови после лечения, поскольку не нашли исходных различий этих показателей.

У пациенток первой подгруппы первой группы (женщины с гиперплазией эндометрия, получавшие только гормональную терапию) осталась такая же тенденция относительно уровня sFas-лиганда. Концентрация его в аспирате из полости матки составила 0,4 (0,1; 1,0) нг/мл, что достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже такового показателя контрольной группы – 0,9 (0,5; 2,1) нг/мл.

Уровень IL-2 в аспирате остался также достоверно ( $p < 0,05$ ) сниженным и составил 14,0 (10,7; 69,6) пг/мл в сравнении с пациентками контрольной группы, где его концентрация была 133,8 (47,4; 254,7) пг/мл.

Мы не нашли статистически значимых различий содержания IL-4 в аспириатах у пациенток первой подгруппы первой группы и контрольной группы, 470,6 (21,1; 1263,6) пг/мл и 572,9 (38,7; 1074,3) пг/мл, соответственно.

Такая же закономерность, как до гормонального лечения, осталась в этой подгруппе относительно концентрации TNF $\alpha$  в аспириатах из полости матки. Это выражалось в достоверном ( $p < 0,05$ ) повышении уровня TNF $\alpha$  в аспирате из полости матки в первой подгруппе первой группы в сравнении с группой контроля: 98,4 (60,1; 133,9) пг/мл и 22,4 (0,0; 69,9) пг/мл.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что традиционная гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия не устраняет локальный дисбаланс цитокинового статуса и не влияет на Fas-зависимый апоптоз.

Через 6 месяцев после традиционной гормональной терапии с добавлением Ронколейкина (вторая подгруппа первой группы) в аспириатах из полости матки все показатели не отличались от аналогичных показателей контрольной группы. Так, концентрации исследованных показателей во второй подгруппе первой группы и контрольной группе были следующими: sFas-лиганд – 0,6 (0,3; 1,1) нг/мл и 0,9 (0,5; 2,1) нг/мл, соответственно; IL-2 – 160,9 (155,2; 228,6) пг/мл и 133,8 (47,4; 254,7) пг/мл, соответственно; IL-4 – 541,6 (34,9; 1050,2) пг/мл и 572,9 (38,7; 1074,3) пг/мл, соответственно; TNF $\alpha$  – 12,3 (0,0; 35,8) пг/мл и 22,4 (0,0; 69,9) пг/мл, соответственно.

Следует также отметить достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение концентрации sFas-лиганда и IL-2, а также достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня TNF $\alpha$  в аспириатах из полости матки пациенток второй подгруппы первой группы в сравнении с пациентками первой подгруппы первой группы.

Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение уровня IL-2 в аспирате из полости матки (107,2 (19,3; 199,5) пг/мл до лечения; 160,9 (155,2; 228,6) пг/мл после лечения) при проведении комплексной терапии гиперплазии эндометрия с использованием Ронколейкина свидетельствует о ее адекватности.

Через 6 месяцев у пациенток первой подгруппы второй группы с полипами эндометрия, где не назначалась терапия Ронколейкином, сохранялся локальный цитокиновый дисбаланс, который выражался в достоверном ( $p < 0,05$ ) снижении концентрации IL-2 и достоверном ( $p < 0,05$ ) повышении уровня TNF $\alpha$

в аспиратах из полости матки. Концентрация IL-2 в аспиратах первой подгруппы второй группы после лечения составила 86,5 (0,0; 143,5) пг/мл, в контрольной – 133,8 (47,4; 254,7) пг/мл; уровень TNF $\alpha$  – 108,1 (93,5; 122,7) пг/мл и 22,4 (0,0; 69,9) пг/мл, соответственно. Содержание IL-4 достоверно не различалось: 468,0 (20,3; 1236,1) пг/мл и 572,9 (38,7; 1074,3) пг/мл, соответственно.

Уровень sFas-лиганда в этой подгруппе также был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у пациенток контрольной группы: 0,5 (0,1; 1,0) нг/мл и 0,9 (0,5; 2,1) нг/мл, соответственно.

Во второй подгруппе второй группы – женщины с полипами эндометрия, которым назначался Ронколейкин – через 6 месяцев после проведенной терапии, концентрации sFas-лиганда, IL-2, IL-4, TNF $\alpha$  в аспиратах из полости матки достоверно не отличались от контрольной группы. Так, уровни исследованных показателей во второй подгруппе второй группы и контрольной группе были следующими: sFas-лиганд – 1,0 (0,6; 2,5) нг/мл и 0,9 (0,5; 2,1) нг/мл, соответственно; IL-2 – 164,6 (155,2; 349,1) пг/мл и 133,8 (47,4; 254,7) пг/мл, соответственно; IL-4 – 537,3 (25,6; 1291,0) пг/мл и 572,9 (38,7; 1074,3) пг/мл, соответственно; TNF $\alpha$  – 34,6 (17,9; 89,6) пг/мл и 22,4 (0,0; 69,9) пг/мл, соответственно.

Нами также найдены достоверные ( $p < 0,05$ ) различия концентраций IL-2, TNF $\alpha$ , sFas-лиганда между первой и второй подгруппами второй группы, что выражалось в достоверном снижении уровня sFas-лиганда и IL-2, а также в повышении концентрации TNF $\alpha$  в аспиратах из полости матки пациенток первой подгруппы в сравнении со второй подгруппой.

Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение уровня IL-2 в аспирате из полости матки (57,8 (11,1; 180,0) пг/мл до лечения; 164,6 (155,2; 349,1) пг/мл после лечения) при использовании ронколейкина в терапии полипов эндометрия свидетельствует о ее адекватности.

Таким образом, при гиперпластических процессах и полипах эндометрия отмечается дисбаланс локальной секреции (эндометрий) некоторых цитокинов, выражающийся в снижении уровня в аспирационном содержимом из полости матки IL-2 и в увеличении содержания TNF $\alpha$ . При фоновых процессах эндометрия нами также отмечено достоверное снижение в аспирационном содержимом из полости матки уровня sFas-лиганда, что говорит о снижении способности к Fas-зависимому апоптозу.

Лечение гиперпластических процессов и полипов эндометрия с дополнением к традиционной гормональной терапии препарата Ронколейкин ведет к нормализации исходного локального цитокинового дисбаланса, увеличению местного уровня sFas-лиганда и может стать оптимальной схемой терапии.

Несмотря на достигнутые положительные результаты лечения, продолжение исследования представляет определенный интерес и будет направлено на подтверждение отсутствия рецидивов заболевания в течение нескольких лет.

## **Оценка секреции провоспалительных цитокинов, sFas-лиганда и диагностической ценности рутинного трансвагинального ультразвукового исследования в 2D режиме при гиперпластических процессах мио- и эндометрия**

Гиперпластические процессы эндометрия очень часто сочетаются с миомой матки – наиболее часто встречающейся опухолью у женщин репродуктивного возраста. Распространенность ее составляет 20-30%, а по данным ряда авторов достигает 70-80%. Каждое пятое обращение к гинекологу в амбулаторной сети также связано с миомой. Приблизительно половина всех гистерэктомий производится по поводу миомы матки [96, 98].

Мы изучили секрецию некоторых цитокинов (интерлейкин 2, интерлейкин 4, фактор некроза опухолей- $\alpha$ ), sFas-лиганда в аспиратах из полости матки при гиперпластических процессах эндометрия, миоме матки и при их сочетании, а также определили информативность рутинной двухмерной трансвагинальной эхографии в диагностике гиперпластических процессов эндометрия на этапе амбулаторного звена.

Под нашим наблюдением находилось 100 женщин репродуктивного возраста, поступивших в гинекологическое отделение с подозрением на гиперплазию эндометрия по данным трансвагинального ультразвукового исследования.

Все пациентки обследованы клинически и лабораторно согласно стандартным протоколам.

В 100% случаев произведено раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии для исключения гиперплазии эндометрия. Перед проведением раздельного диагностического выскабливания нами до расширения цервикального канала произведен забор аспиратов из полости матки при помощи аспирационных зондов «Юнона» (производитель ЗАО «Медицинское предприятие Симург», Республика Беларусь, г. Витебск) для определения в аспирационном содержимом интерлейкина 2 (ИЛ 2), интерлейкина 4 (ИЛ 4), фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и sFas-лиганда.

Определение интерлейкина 2, интерлейкина 4 и фактора некроза опухолей- $\alpha$  производили по общепринятой методике, основанной на методе твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Определение sFas-лиганда производили по общепринятой методике, основанной на методе твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов производства Beckman Coulter (США).

Расчет концентраций ИЛ 2, ИЛ 4, ФНО- $\alpha$  и sFas-лиганда произведен нами при помощи пакета «STATGRAPHICS Plus 5.0».

Биоптаты эндометрия после раздельного диагностического выскабливания в 100% случаев подвергались морфологическому исследованию. После получения гистологического заключения, пациентки были разделены нами на 4 группы в зависимости от наличия миомы матки и гиперпластического процесса эндометрия.

- Первую группу составили 20 женщин с миомой матки и эндометрием фазы пролиферации.



- Вторую группу составили 35 больных с гиперплазией эндометрия без сопутствующей патологии миометрия.
- В третью группу вошло 25 женщин с миомой матки в сочетании с гиперплазией эндометрия.
- Контрольную группу составили 20 женщин с пролиферативным эндометрием без сопутствующей патологии миометрия.

В 100% случаев в 1-ой и контрольной группах гистологическое заключение – эндометрий фазы пролиферации, во 2-ой и 3-ей группах – простая гиперплазия эндометрия без клеточной атипии.

Статистическая обработка данных осуществлена с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований. Интерпретация полученных результатов осуществлялась путем определения их статистической значимости. Нами использованы параметрические и непараметрические методы анализа. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При использовании описательной статистики определялись параметры: выборочное среднее (Mean); среднее квадратическое отклонение (SD); медиана (Me), 25-й квартиль (25), 75-й квартиль (75). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, имеющих нормальное распределение, использован t-тест для независимых выборок (Критерий Стьюдента (t)). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, не имеющих нормального распределения, использован Манна-Уитни U-тест (критерий значимости Манна-Уитни (U)). Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось  $p < 0,05$  (5%).

Средний возраст пациенток первой группы составил  $39,5 \pm 6,2$  лет, второй –  $38,9 \pm 4,6$  лет, третьей –  $40,7 \pm 2,1$  лет, контрольной –  $39,1 \pm 5,3$  лет. Таким образом, все группы сопоставимы по возрасту.

Среди женщин первой группы в плановом порядке в стационар поступило 18 (90%) человек, в экстренном – 2 (10%). Показанием для плановой госпитализации послужили данные трансвагинальной эхографии (подозрение на гиперпластический процесс эндометрия), произведенной в амбулаторных условиях. Показанием для экстренной госпитализации явилось кровотечение из половых путей, а по данным ультразвукового исследования (УЗИ), произведенного амбулаторно в экстренном порядке при обращении женщины, также диагностированы эхоскопические признаки гиперплазии эндометрия. Диагноз миомы матки в этой группе выставлен на основании бимануального влагалищного исследования (размер матки не превышал 7 недель беременности) и УЗИ (наличие от 1-го до 4-х интерстициальных миоматозных узлов до 2,5 см в диаметре).

Во второй группе в плановом порядке в гинекологическое отделение поступило 23 (65,7%) женщин, в экстренном – 12 (34,3%). Показанием для плановой госпитализации в этой группе также послужили данные трансвагинального УЗИ (эхоскопические признаки гиперплазии эндометрия). Показание для экстренной госпитализации – кровотечение из половых путей, а по данным произведенного амбулаторно УЗИ, также заподозрен гиперпластический процесс эндометрия.

В третьей группе все 25 (100%) пациенток поступили в гинекологический стационар в плановом порядке. Показание для госпитализации – гиперплазия эндометрия по данным экоскопического заключения. Миома матки в этой группе диагностирована при помощи бимануального влагалищного исследования, причем размер матки в этой группе, также как и в первой не превышал 7 недель беременности, а по УЗИ визуализировалось от 1-го до 5-ти интерстициальных миоматозных узлов до 2,0 см в диаметре.

Все женщины – 20 (100%) – контрольной группы госпитализированы в плановом порядке с подозрением на гиперплазию эндометрия по данным трансвагинального ультразвукового исследования, произведенного амбулаторно.

Наличие экстрагенитальных заболеваний у обследованных женщин представлено в таблице 30.

Таблица 30

**Перенесенные экстрагенитальные заболевания**

Экстрагенитальные заболевания	1 группа n=20 Абс. число (%)	2 группа n=35 Абс. число (%)	3 группа n=25 Абс. число (%)	Контрольная группа n=20 Абс. число (%)
Сердечнососудистой системы	-	9 (25,7%)	8 (32%)	1 (5%)
Дыхательных путей	-	2 (5,7%)	-	1 (5%)
Желудочно-кишечного тракта	-	2 (5,7%)	-	1 (5%)
Почек, мочевыводящих путей	-	2 (5,7%)	8 (32%)	-
Эндокринные болезни:				
Сахарный диабет	-	-	-	-
Щитовидной железы	6 (30%)	3 (8,6%)	7 (28%)	1 (5%)
Ожирение	6 (30%)	7 (20%)	-	4 (20%)

Различные экстрагенитальные заболевания зарегистрированы у 68 пациенток (68%).

Как видно из представленных в таблице данных, наиболее частыми были болезни сердечнососудистой системы, мочевыводящих путей, эндокринные болезни. Следует отметить, что на момент поступления в стационар не выявлено острых или обострения хронических экстрагенитальных заболеваний.

У всех пациенток, данные лабораторных методов исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, мазки из половых путей на флору) находились в пределах нормативных значений.

Наличие наиболее часто встречающиеся гинекологические заболевания в анамнезе обследованных женщин представлены на рисунке 23.



Рис. 23

Перенесенные гинекологические заболевания

Из рисунка видно, что наиболее часто в анамнезе женщин встречались заболевания шейки матки, воспалительные заболевания придатков и бесплодие. Причем во 2-ой группе заболеваний шейки матки в анамнезе на 48,6% больше, воспалительных заболеваний придатков – на 21,4% больше, чем в контрольной. А в 3-ей группе, заболевания шейки матки в анамнезе на 12,0% больше, воспалительных заболеваний придатков – на 18,0% больше, чем в контрольной.

Нами проанализированы данные о менструальной функции пациенток (таблица 31).

Таблица 31.

**Характеристики менструальной функции обследованных женщин**

	1 группа n=20	2 группа n=35	3 группа n=25	Контрольная группа n=20
Возраст менархе, лет M±SD	12,1±1,9*	13,6±1,9	14,1±0,9	13,7±1,0
Продолжительность менструального цикла, дней M±SD	27,2±2,9	26,2±2,9*	27,7±0,5	28,3±3,3
Продолжительность менструации, дней M±SD	4,5±1,5	5,0±1,1	5,2±1,2*	5,2±1,9

Примечание:

\*различия статистически значимы по отношению к контрольной группе (p<0,05).

Анализируя данные таблицы 31, можно сделать вывод о том, что у подавляющего большинства обследованных женщин (> ¾), характер менструальной функции не нарушен (возраст менархе от 12 до 14 лет, регулярный менструальный цикл, нормальная продолжительность менструации, отсутствие болевого синдрома).

Учитывая, что во всех группах основным показанием для госпитализации во всех группах явились данные трансвагинального ультразвукового исследования, произведенного амбулаторно, мы проанализировали данные ультразву-

ковых заключений. Основными критериями постановки эхоскопического диагноза гиперплазии эндометрия явились неоднородность структуры эндометрия и толщина эндометрия. Поэтому мы проанализировали толщину эндометрия во всех группах (таблица 32).

Таблица 32

**Толщина эндометрия по данным трансвагинальной эхографии**

	1 группа n=20	2 группа n=35	3 группа n=25	Контрольная группа n=20
Толщина эндометрия, мм Me (25; 75)	11,0 (8,0; 12,5) *	14,0 (11,0; 17,0)*	11,0 (8,0; 18,0)*	8,0 (6,0; 10,5)

Примечание:

\*различия статистически значимы по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Из таблицы 32 видно, что толщина эндометрия первой (пациентки с миомой матки и пролиферативным эндометрием), второй (женщины с гиперплазией эндометрия) и третьей группы (больные с миомой матки в сочетании с гиперплазией эндометрия) достоверно выше, чем контрольной. Эти данные свидетельствуют о том, что толщина эндометрия не всегда является убедительным признаком гиперпластического процесса эндометрия. С одной стороны, в группах, где гиперплазия эндометрия морфологически не подтвердилась (первая и контрольная), выявлены статистически значимые различия. С другой стороны, при сравнении первой (миома матки, пролиферативный эндометрий) и третьей (миома матки, гиперплазия эндометрия) статистически значимых различий не найдено.

Эти результаты, вероятно, можно объяснить эхографическим опытом врачей и сложностью интерпретации ультразвуковых данных, полученных на аппаратах среднего и низкого класса, которыми оборудованы женские консультации. Однако вопрос оснащения ультразвуковым оборудованием учреждений часто лежит за пределами главных врачей и тем более специалистов ультразвуковой диагностики. Подавляющее большинство лечебных учреждений оснащены ультразвуковой аппаратурой невысокого класса с низкой разрешающей способностью, что существенно снижает качество диагностики. Кроме того, несмотря на множество исследований и имеющейся ультразвуковой литературы, касающейся диагностики гиперпластических процессов эндометрия. Сегодня остается актуальным вопрос изыскания возможностей неинвазивной типизации тканей с помощью цветного доплеровского картирования, энергетического доплеровского картирования, импульсной доплерографии, для оценки внутриорганичного и внутриопухолевого кровотока. В последние годы интерес представляют работы по использованию трехмерной эхографии в диагностике гиперпластических процессов эндометрия. Но, к сожалению, до настоящего времени не разработаны четкие критерии применения данных технологий, а результаты, полученные различными авторами очень противоречивы.

Для повышения информативности эхографии в диагностике гиперпластических процессов эндометрия необходимо оснащение лечебных учрежде-

ний аппаратурой высокого и экспертного класса, постоянное повышение квалификации врачей ультразвуковой диагностики. А женщинам без клинических проявлений данной патологии, не входящим в группу риска развития атипичской гиперплазии и рака эндометрия, следует повторить ультразвуковое исследование в динамике 2-3-х менструальных циклов и только после повторного выявления эхоскопических признаков патологии эндометрия направлять в стационар для проведения инвазивных (гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание) вмешательств.

Учитывая, что при гиперпластических процессах эндометрия может происходить дисбаланс локальной секреции (эндометрий) цитокинов и факторов апоптоза, а литературных данных о влиянии на эти процессы сопутствующей миомы матки нами не найдено; для решения этого вопроса, мы приводим показатели концентраций ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки обследованных пациенток (таблица 33).

Таблица 33

**Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ , sFas-лиганда в аспиратах из полости матки обследованных женщин**

Показатель	1 группа n=20	2 группа n=35	3 группа n=25	Контрольная группа n=20
sFas-лиганд, нг/мл Me (25; 75)	0,9 (0,4; 2,3)	0,2 (0,1; 0,4) *	0,4 (0,2; 0,5) *	0,9 (0,7; 2,3)
ИЛ-2, пг/мл Me (25; 75)	138,6 (52,4; 238,5)	107,1 (19,3; 198,7)*	102,3 (69,6; 142,9)*	133,7 (47,5; 254,6)
ИЛ-4, пг/мл Me (25; 75)	363,2 (28,1; 1110,7)	367,5 (548,5; 1166,2)	398,4 (25,8; 1106,3)	374,9 (37,2; 1075,1)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл Me (25; 75)	17,9 (9,9; 43,4)	67,9 (58,8; 128,7)*	85,1 (30,9; 145,6)*	22,1 (0,0; 69,8)

Примечание:

\*различия статистически значимы по отношению к контрольной группе (p<0,05).

Анализируя данные таблицы 33 видно, что концентрация sFas-лиганда в аспиратах из полости матки достоверно снижена во 2-ой (пациентки с гиперплазией эндометрия) и 3-ей (женщины с миомой матки в сочетании с гиперплазией эндометрия) группах в сравнении с контрольной группой. В то время как при сравнении 1-ой (больные с миомой матки и пролиферативным эндометрием) и контрольной групп, 2-ой и 3-ей групп, достоверной разницы концентраций sFas-лиганда нами не получено. Это говорит о том, что гиперплазия эндометрия, а не сопутствующая миома матки вызывает данные изменения.

В сравнении с контрольной группой, концентрация ИЛ-2 в аспиратах из полости матки как 2-ой, так и 3-ей групп достоверно ниже. При сравнении 1-ой и контрольной групп, а также 2-ой и 3-ей групп, мы не получили статистически значимых различий. Таким образом, при гиперплазии эндометрия мы констатировали снижение секреции данного цитокина.

Местная секреция ИЛ-4 имела следующие закономерности: концентрация ИЛ-4 в аспиратах из полости матки 2-ой и 3-ей групп достоверно не отличалась от контрольной группы. А сравнение этого показателя между 1-ой и контрольной группами, а также между 2-ой и 3-ей группами также не показало статистически значимых различий. Следовательно, при изолированных гипер-

пластических процессах эндометрия, миоме матки, а также при миоме матки в сочетании с гиперплазией эндометрия, концентрация ИЛ-4 в аспирате из полости матки не изменяется.

При сравнении концентраций ФНО- $\alpha$  в аспиратах из полости матки между группами, выявлено, что нет достоверных различий между 1-ой и контрольной группами, а также между 2-ой и 3-ей группами. В свою очередь концентрация ФНО- $\alpha$  во 2-ой и 3-ей группах достоверно выше, чем в контрольной, что зависит от наличия гиперпластического процесса у женщины.

Таким образом, дисбаланс локальной секреции цитокинов найден нами у пациенток 2-ой (ГПЭ без сопутствующей гинекологической патологии) и 3-ей (миома матки в сочетании с ГПЭ) групп в сравнении с контрольной (пациентки с пролиферативным эндометрием без сопутствующей гинекологической патологии) группой. Тогда как статистически значимых различий этих показателей между 1-ой (больные с миомой матки и пролиферативным эндометрием) и контрольной (пациентки с пролиферативным эндометрием без сопутствующей гинекологической патологии) группами, а также между 2-ой (гиперплазия эндометрия без сопутствующей гинекологической патологии) и 3-ей (миома матки в сочетании с гиперплазией эндометрия) группами нами не получено.

Приведенные нами данные позволяют судить о том, что при гиперплазии эндометрия происходит нарушение местной секреции цитокинов и снижение способности клеток эндометрия к Fas-зависимому апоптозу, а наличие миомы матки на эти процессы не влияет.

### **Новые возможности и оценка прогностической ценности трехмерной эхографии с опцией энергетического доплера в диагностике гиперпластических процессов эндометрия**

В последние годы врачи ультразвуковой диагностики более широко начали применять энергетический доплер для оценки низкоскоростных потоков, наиболее характерных для миометрия и эндометрия, поскольку именно эта методика увеличивает количество визуализируемых сосудов с низкой скоростью кровотока. Перфузию матки можно также оценить с помощью опции энергетического доплера в режиме 3D реконструкции. Для объективной оценки кровоснабжения изучаемой ткани можно использовать индекс васкуляризации (vascularization index), который характеризует процентное отношение сосудов в определенном объеме ткани; индекс потока (кровотока) (flow index), который показывает объем клеток крови, перемещающихся в сосудах во время исследования; васкуляризационно-поточковый индекс (vascularization-flow index), который является показателем перфузии органа.

Чтобы объяснить выбранную нами методику реконструкции матки и эндометрия в режиме 3D энергетического доплера проведем параллель с уже прочно вступившим в практику врачей ультразвуковой диагностики методом объемной реконструкции органа в 3D режиме. Доказано, что объемные величины, установленные с помощью трехмерной эхографии у гинекологических пациенток, отличаются более высокой точностью и воспроизводимостью. При измерении срединных структур (эндометрия) при использовании трехмерной

реконструкции более четко визуализируется контур в последовательных срезах, что учитывает возможное искажение формы. Объем матки у гинекологической пациентки в 3D режиме производится также после получения объемного изображения с последующей пошаговой автоматической или ручной обводкой контура органа с заданным углом вращения. Как при оценке перфузии матки в режиме объемного энергетического доплера, так и при вычислении объема матки в 3D режиме, технически невозможно определить только объем миометрия или перфузию миометрия. Это происходит потому, что при пошаговой ручной или автоматической обводке матки, невозможно исключить из полученного реконструированного органа срединную структуру – эндометрий. Тогда как проблем при реконструкции самого эндометрия, являющегося срединной структурой, не возникает. При оценке перфузии матки у гинекологических пациенток, более стандартизированным считается определение коэффициентов перфузии во всем объеме тела матки, т.к. определение васкуляризации отдельных ее областей может проводиться с погрешностями из-за отсутствия четких анатомических ориентиров определенной области и приводить к снижению воспроизводимости метода.

Под нашим наблюдением находилась 102 женщины репродуктивного возраста, госпитализированных в стационар для раздельного диагностического выскабливания (РДВ) под контролем гистероскопии (ГС) в плановом порядке с подозрением на ГПЭ по данным трансвагинального ультразвукового исследования в 2D режиме, произведенного амбулаторно. Все пациентки не имели жалоб и клинических проявлений ГПЭ. Данные ультразвуковых заключений, послуживших причиной госпитализации пациенток в стационар, подверглись в последующем ретроспективному анализу.

Перед проведением РДВ под контролем ГС, нами всем женщинам на 5-7 день менструального цикла на стационарном ультразвуковом сканере Accuvix V10 после опорожнения мочевого пузыря с использованием объемного ректо-вагинального датчика 4-9 МГц произведено ультразвуковое исследование органов малого таза в В-режиме по общепринятой методике. Далее в сагиттальном сечении по методике, описанной И.А. Озерской, 2010 производили трансвагинальное сканирование с использованием объемного ректо-вагинального датчика 4-9 МГц в режиме 3D реконструкции с опцией энергетического доплера и получали объемное изображение (рисунок 24). Для корректного получения изображения сканировали на минимальной глубине с использованием функции ZOOM. Цветовое окно устанавливали на все тело матки, так как оно является интересующей областью, от дна до области внутреннего зева, а шкалу диапазона скорости устанавливали на минимальное значение, соответствующее 1-3 см/с. Также применяли: частотный фильтр 50-100 Гц, низкую частоту кадровую развертки изображения, максимальную плотность линий. Угол построения трехмерного объекта задавали в 120°. Следующим этапом с помощью прикладной программы Virtual Organ Computeraided AnaLysis (VOCAL) была ручная обводка контура матки с шагом вращения 12°, поскольку угол вращения имеет большое значение и должен быть не более 15° в связи с тем, что при малой дискретности сосуды расположенные рядом с маткой, могут попадать в объем реконструкции объекта. Погрешностями при построении считали зазуб-

ренный контур в некоторых срезах органа и в целом, несмотря на корректную обводку каждого среза. Для получения интересующих индексов (индекс васкуляризации (ИВ), индекс потока (кровотока) (ИП), васкуляризационно-поточковый индекс (ВПИ)) автоматически строили гистограммы. Автоматически определяли объем матки (рисунок 25).

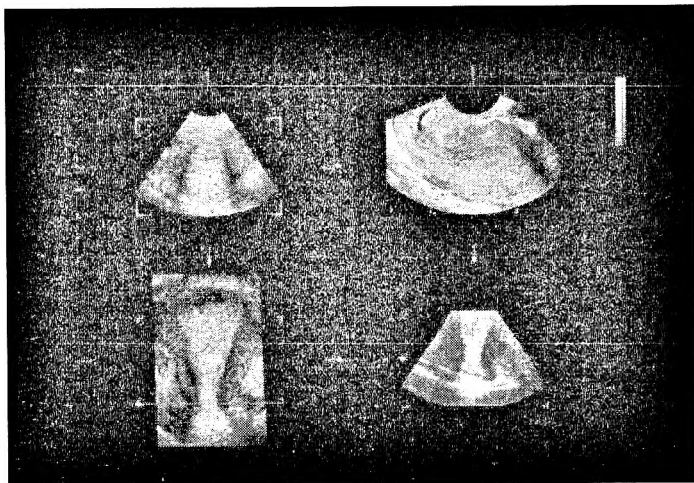


Рис. 24

Объемное изображение в режиме 3D реконструкции с опцией энергетического доплера

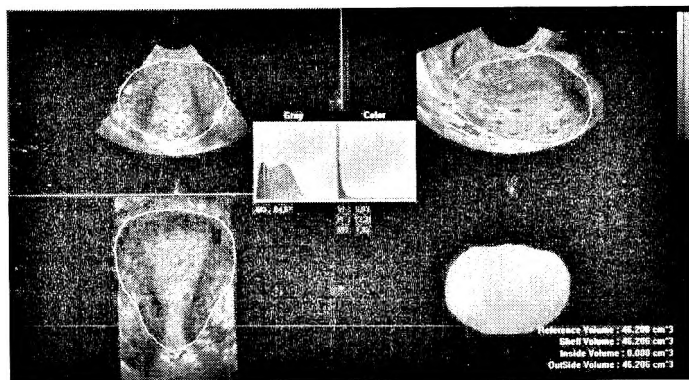


Рис. 25

Трехмерная реконструкция матки в режиме энергетического доплера с использованием программы VOCAL с расчетом ИВ, ИП, ВПИ, объема матки

Следующим шагом с помощью прикладной программы VOCAL была ручная обводка контура эндометрия на границе слизистой с мышечным слоем с



шагом вращения  $12^\circ$ , чтобы сосуды субэндометриальной области не попадали в объем реконструируемого эндометрия. Погрешностями при построении также считали зазубренный контур в некоторых срезах эндометрия и в целом. Далее автоматически строили гистограммы, в которых отражены все цифровые значения ИВ, ИП, ВПИ. Автоматически определяли объем эндометрия (рисунок 26).

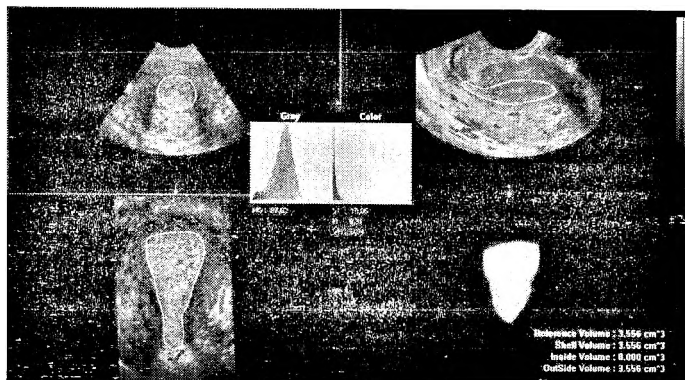


Рис. 26

*Трехмерная реконструкция эндометрия в режиме энергетического доплера с использованием программы VOCAL с расчетом ИВ, ИП, ВПИ, объема эндометрия*

После получения результатов гистологического исследования биоптата эндометрия женщины ретроспективно были разделены нами на 2 группы. Основная группа – 51 пациентка репродуктивного возраста с простой гиперплазией эндометрия без цитологической атипии. Контрольная группа – 51 женщина репродуктивного возраста с эндометрием ранней стадии фазы пролиферации.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований. Интерпретация полученных результатов осуществлялась путем определения их статистической значимости. Нами использованы параметрические и непараметрические методы анализа, поскольку согласно данным отечественной и зарубежной литературы, в медицинских клинических исследованиях получаемые цифровые данные менее однородны и во многих случаях не имеют нормального распределения, что требует применения непараметрических методов анализа. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При использовании описательной статистики определялись параметры: выборочное среднее (Mean (M)); среднее квадратическое отклонение (SD); медиана (Me), 25-й квартиль (25), 75-й квартиль (75). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, имеющих нормальное распределение, использован t-тест для независимых выборок (Критерий Стьюдента (t)). При сравнительном

анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, не имеющих нормального распределения, использован Манна-Уитни U-тест (критерий значимости Манна-Уитни (U)). Использован кластерный анализ. Использован ROC-анализ. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось  $p < 0,05$  (5%).

В настоящее время представляет огромный интерес применение такой методики как трехмерная энергетическая доплерометрия с вычислением ИВ, ИП и ВПИ изучаемого органа, как в динамике нормального менструального цикла, так и при различной гинекологической патологии с целью дополнить существующие рутинные методики обследования и улучшить качество диагностики внутриматочной патологии. После получения объемного изображения в режиме энергетического доплера и проведения трехмерной реконструкции матки и эндометрия с использованием программы VOCAL, мы вычислили ИВ, ИП, ВПИ изучаемых структур. В таблице 34 мы приводим результаты расчета ИВ, ИП, ВПИ матки и эндометрия в обеих группах на 5-7 день менструального цикла.

Таблица 34

**ИВ, ИП, ВПИ матки и эндометрия обследованных женщин на 5-7 день менструального цикла**

Показатель	Основная группа (n=51)	Контрольная группа (n=51)	P
ИВ матки, Ме (25; 75)	6,33 (2,67; 9,41)	3,23 (1,72; 7,10)	0,002
ИВ эндометрия, Ме (25; 75)	7,07 (3,6; 11,84)	0,28 (0,00; 1,19)	<0,001
ИП матки, Ме (25; 75)	13,34 (11,61; 17,46)	13,33 (9,91; 16,34)	>0,05
ИП эндометрия, Ме (25; 75)	10,91 (9,31; 17,75)	4,21 (0,00; 5,25)	<0,001
ВПИ матки, Ме (25; 75)	0,78 (0,47; 1,60)	0,40 (0,16; 1,16)	0,007
ВПИ эндометрия, Ме (25; 75)	0,75 (0,41; 1,57)	0,02 (0,00; 0,06)	<0,001

Как известно, при использовании цветового доплеровского картирования при ГПЭ интраэндометриальный кровоток (спиральные артерии) можно зарегистрировать уже в первую фазу менструального цикла, тогда как у здоровых пациенток на 5-7 день менструального цикла эндометриальный кровоток отсутствует [117]. Полученные нами данные о васкуляризации эндометрия (ИВ, ИП, ВПИ) имеют подобную закономерность. При ГПЭ васкуляризация эндометрия достоверно выше, чем у пациенток с пролиферативным эндометрием, а в контрольной группе удалось зарегистрировать интраэндометриальный кровоток, поскольку методика энергетической доплерометрии позволяет визуализировать сосуды с очень низкой скоростью кровотока (таблица 34). Так как при проведении трехмерной реконструкции матки в реконструированный объект входит и эндометрий, автоматически вычисленные индексы перфузии органа, за исключением ПИ, достоверно выше в основной группе женщин (таблица 34).

Несмотря на полученные значимые статистические различия показателей, приведенных в таблице 34 (ИВ матки и эндометрия, ИП эндометрия, ВПИ матки и эндометрия женщин контрольной группы достоверно ниже, чем основной), между группами, они не отражают взаимосвязи этих показателей с

окончательным гистологическим заключением. В связи с этим нами произведен расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмана полученных индексов с окончательным гистологическим заключением (наличие или отсутствие ГПЭ). Так, нами выявлены слабopоложительные корреляционные взаимосвязи между ИВ матки и гистологическим заключением ( $R=0,3$ ;  $p=0,001$ ), ИП матки и гистологическим заключением ( $R=0,1$ ;  $p>0,05$ ); ВПИ матки и гистологическим заключением ( $R=0,3$ ;  $p=0,006$ ). С другой стороны, нами выявлены статистически значимые выраженные положительные корреляционные взаимосвязи между ИВ эндометрия и гистологическим заключением ( $R=0,8$ ;  $p<0,001$ ); ИП эндометрия и гистологическим заключением ( $R=0,8$ ;  $p<0,001$ ); ВПИ эндометрия и гистологическим заключением ( $R=0,8$ ;  $p<0,001$ ).

Поэтому для прогнозирования гиперпластического процесса эндометрия определяли при помощи Roc-анализа (Receiver Operating Characteristic analysis) с построением характеристической кривой зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов и измерением площади под ней. Выбирали оптимальную «точку разделения» – значение каждого из исследуемых показателей, которое наилучшим образом отражает компромисс между чувствительностью и специфичностью, и позволяет оценить прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов.

В качестве положительного результата (правильно предсказанного) теста в проведенном исследовании рассматривалось наличие ГПЭ.

Выбор уровня ИВ матки и эндометрия, ИП матки и эндометрия, ВПИ матки и эндометрия, которые наиболее точным образом будут отражать возможность формирования ГПЭ, что позволит аргументированно предложить адекватную тактику ведения женщин группы риска развития ГПЭ, связанных с уменьшением необоснованных внутриматочных вмешательств у этого контингента женщин.

На рисунке 27 приведена Roc-кривая в предсказании ГПЭ исходя из значения ИВ матки.

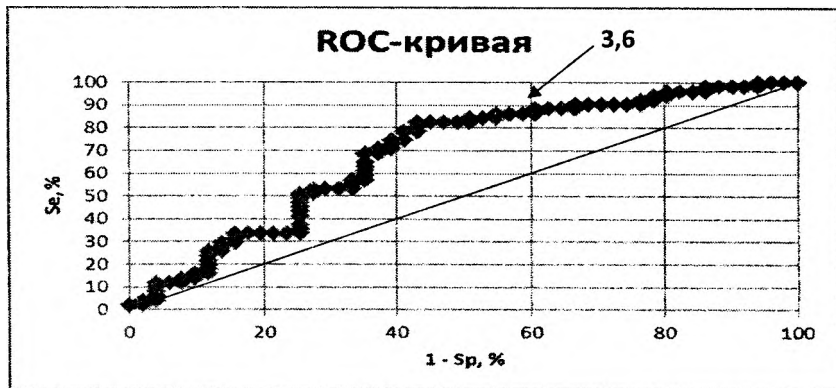


Рис. 27

*Рос-кривая в предсказании развития ГПЭ по значению ИВ матки*

На приведенном рисунке диагональ соответствует полной неразличимости исхода (формирование ГПЭ) и служит контролем по отношению к предлагаемому диагностическому тесту. Площадь под характеристической кривой статистически значимо ( $p=0,009$ ) превышает площадь под диагональю, равную 0,68.

Оптимальным порогом классификации, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста (минимум ошибок I и II рода) является значение ИВ матки 3,60. В этой точке чувствительность равна 82,35%, это означает, что у 82,35% женщин диагностический тест будет положительным. Специфичность в данной точке составила 56,86%, следовательно, 56,86% пациенток, у которых не разовьется ГПЭ, будут иметь отрицательный результат теста.

Площадь ограниченная Рос-кривой и осью доли ложных положительных классификаций составила 0,68, следовательно, предсказательную способность предлагаемой модели нельзя охарактеризовать, как хорошую.

На рисунке 28 приведена Рос-кривая в предсказании ГПЭ исходя из значения ИП матки.

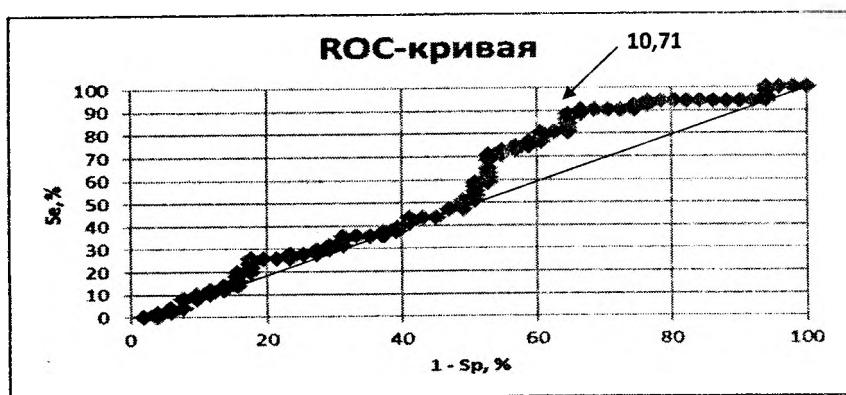


Рис. 28

*Рос-кривая в предсказании развития ГПЭ по значению ИП матки*

На приведенном рисунке диагональ соответствует полной неразличимости исхода (формирование ГПЭ) и служит контролем по отношению к предлагаемому диагностическому тесту. Площадь под характеристической кривой ( $p=0,2$ ) превышает площадь под диагональю, равную 0,56.

Оптимальным порогом классификации, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста (минимум ошибок I и II рода) является значение ИП матки 10,71. В этой точке чувствительность равна 88,23%, это означает, что у 88,23% женщин диагностический тест будет положительным. Специфичность в данной точке составила 35,29%, следовательно, 35,29% паци-

енток, у которых не разовьется ГПЭ, будут иметь отрицательный результат теста.

Площадь ограниченная Рос-кривой и осью доли ложных положительных классификаций составила 0,56, следовательно, предсказательную способность предлагаемой модели нельзя охарактеризовать, как хорошую.

На рисунке 29 приведена Рос-кривая в предсказании ГПЭ исходя из значения ВПИ матки.

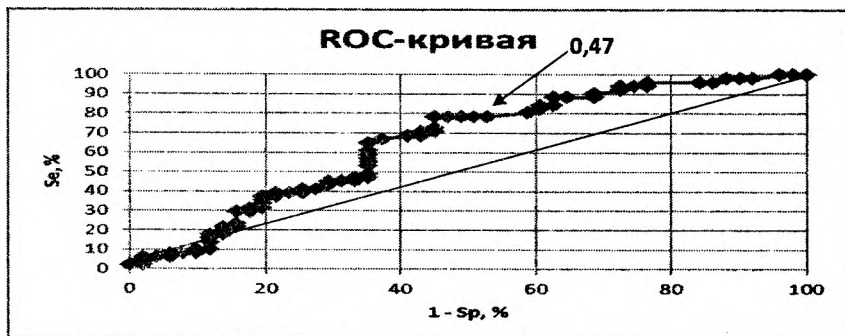


Рис. 29

*Рос-кривая в предсказании развития ГПЭ по значению ВПИ матки*

На приведенном рисунке диагональ соответствует полной неразличимости исхода (формирование ГПЭ) и служит контролем по отношению к предлагаемому диагностическому тесту. Площадь под характеристической кривой статистически значимо ( $p=0,02$ ) превышает площадь под диагональю, равную 0,65.

Оптимальным порогом классификации, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста (минимум ошибок I и II рода) является значение ВПИ матки 0,47. В этой точке чувствительность равна 78,43%, это означает, что у 78,43% женщин диагностический тест будет положительным. Специфичность в данной точке составила 54,90%, следовательно, 54,90% пациенток, у которых не разовьется ГПЭ, будут иметь отрицательный результат теста.

Площадь ограниченная Рос-кривой и осью доли ложных положительных классификаций составила 0,65, следовательно, предсказательную способность предлагаемой модели нельзя охарактеризовать, как хорошую.

На рисунке 30 приведена Рос-кривая в предсказании ГПЭ исходя из значения ИВ эндометрия.

На приведенном рисунке диагональ соответствует полной неразличимости исхода (формирование ГПЭ) и служит контролем по отношению к предлагаемому диагностическому тесту. Площадь под характеристической кривой статистически значимо ( $p<0,001$ ) превышает площадь под диагональю, равную 0,96.

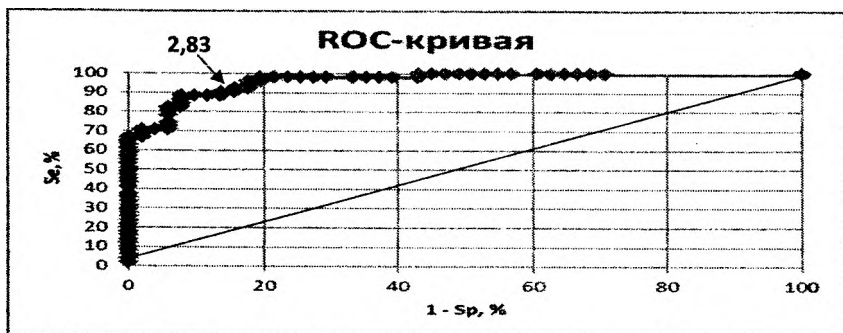


Рис. 30

*Рос-кривая в предсказании развития ГПЭ по значению ИВ эндометрия*

Оптимальным порогом классификации, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста (минимум ошибок I и II рода) является значение ИВ эндометрия 2,83. В этой точке чувствительность равна 88,24%, это означает, что у 88,24% женщин диагностический тест будет положительным. Специфичность в данной точке составила 92,16%, следовательно, 92,16% пациенток, у которых не разовьется ГПЭ, будут иметь отрицательный результат теста.

Площадь ограниченная Рос-кривой и осью доли ложных положительных классификаций составила 0,96, следовательно, предсказательную способность предлагаемой модели можно охарактеризовать, как хорошую.

На рисунке 31 приведена Рос-кривая в предсказании ГПЭ исходя из значения ИП эндометрия.

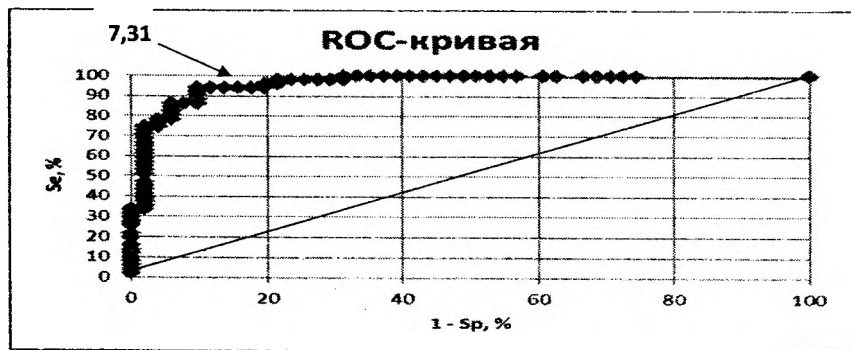


Рис. 31

*Рос-кривая в предсказании развития ГПЭ по значению ИП эндометрия*

На приведенном рисунке диагональ соответствует полной неразличимости исхода (формирование ГПЭ) и служит контролем по отношению к предла-

гаемому диагностическому тесту. Площадь под характеристической кривой ( $p < 0,001$ ) превышает площадь под диагональю, равную 0,96.

Оптимальным порогом классификации, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста (минимум ошибок I и II рода) является значение ИП эндометрия 7,31. В этой точке чувствительность равна 94,12%, это означает, что у 94,12% женщин диагностический тест будет положительным. Специфичность в данной точке составила 90,20%, следовательно, 90,20% пациенток, у которых не разовьется ГПЭ, будут иметь отрицательный результат теста.

Площадь ограниченная Рос-кривой и осью доли ложных положительных классификаций составила 0,96, следовательно, предсказательную способность предлагаемой модели можно охарактеризовать, как хорошую.

На рисунке 32 приведена Рос-кривая в предсказании ГПЭ исходя из значения ВПИ эндометрия.

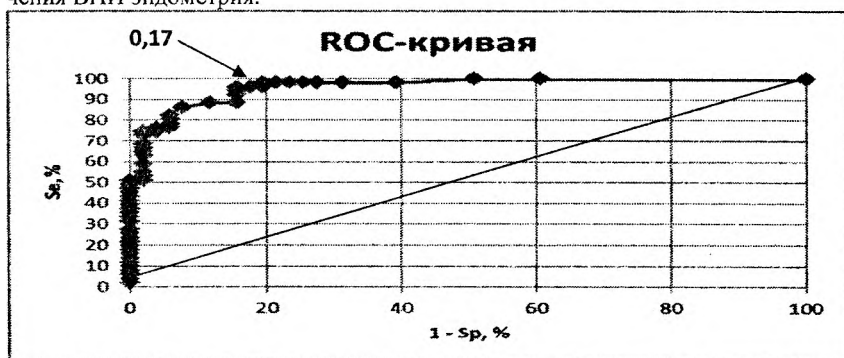


Рис. 32

*Рос-кривая в предсказании развития ГПЭ по значению ВПИ эндометрия*

На приведенном рисунке диагональ соответствует полной неразличимости исхода (формирование ГПЭ) и служит контролем по отношению к предлагаемому диагностическому тесту. Площадь под характеристической кривой ( $p < 0,001$ ) превышает площадь под диагональю, равную 0,96.

Оптимальным порогом классификации, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста (минимум ошибок I и II рода) является значение ВПИ эндометрия 0,17. В этой точке чувствительность равна 96,08%, это означает, что у 96,08% женщин диагностический тест будет положительным. Специфичность в данной точке составила 84,31%, следовательно, 84,31% пациенток, у которых не разовьется ГПЭ, будут иметь отрицательный результат теста.

Площадь ограниченная Рос-кривой и осью доли ложных положительных классификаций составила 0,96, следовательно, предсказательную способность предлагаемой модели можно охарактеризовать, как хорошую.

Таким образом, после проведения Рос-анализа видно, что, наибольшей ценностью в диагностике гиперпластических процессов эндометрия является расчёт ИВ, ИП и ВПИ эндометрия, так как резко увеличивается чувствитель-

ность и специфичность метода, а соответственно предсказательную способность модели можно охарактеризовать как хорошую. С другой стороны, измерение искомым индексом (ИВ, ИП и ВПИ) в матке по чувствительности и специфичности не отличается от рутинной трансвагинальной ультразвуковой диагностики гиперпластических процессов эндометрия в 2D режиме, а предсказательную способность модели нельзя охарактеризовать как хорошую.

Для определения возможной взаимосвязи перфузии эндометрия и перфузии матки в целом, нами произведен расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмана между ИВ матки и ИВ эндометрия в основной группе ( $R=0,7$ ;  $p<0,001$ ); между ИВ матки и ИВ эндометрия в контрольной группе ( $R=0,5$ ;  $p<0,001$ ); между ИП матки и ИП эндометрия в основной группе ( $R=0,7$ ;  $p<0,001$ ); между ИП матки и ИП эндометрия в контрольной группе ( $R=0,3$ ;  $p=0,02$ ); между ВПИ матки и ВПИ эндометрия в основной группе ( $R=0,7$ ;  $p<0,001$ ); между ВПИ матки и ВПИ эндометрия в контрольной группе ( $R=0,4$ ;  $p=0,002$ ). Полученные данные демонстрируют взаимосвязь перфузии матки с перфузией эндометрия как в группе с ГПЭ, так и в контрольной группе. Причем в группе с ГПЭ найдены выраженные положительные корреляционные взаимосвязи. Взаимосвязь перфузии матки и эндометрия можно объяснить тем, что объем матки при ГПЭ не отличается от объема органа здоровых пациенток, тогда как объем эндометрия достоверно больше, а, соответственно перфузия изменяется за счет эндометриальной ткани.

Т.к. между перфузией эндометрия и матки имеется прямо пропорциональная зависимость, нами предложен расчет коэффициентов относительной интенсивности эндометриально-маточной перфузии (таблица 35): эндометриально-маточного коэффициента васкуляризации (ЭМКВ) (1); эндометриально-маточного коэффициента потока (ЭМКП) (2); эндометриально-маточного васкуляризационно-поточкового коэффициента (ЭМВПК) (3) по формулам, приведенным ниже.

$ЭМКВ = ИВ_1 / ИВ_2$  (1), где ЭМКВ – эндометриально-маточный коэффициент васкуляризации;  $ИВ_1$  – индекс васкуляризации эндометрия;  $ИВ_2$  – индекс васкуляризации матки.

$ЭМКП = ИП_1 / ИП_2$  (2), где ЭМКП – эндометриально-маточный коэффициент потока;  $ИП_1$  – индекс потока (кровотока) эндометрия;  $ИП_2$  – индекс потока (кровотока) матки.

$ЭМВПК = ВПИ_1 / ВПИ_2$  (3), где ЭМВПК – эндометриально-маточный васкуляризационно-поточковый коэффициент;  $ВПИ_1$  – васкуляризационно-поточковый индекс эндометрия;  $ВПИ_2$  – васкуляризационно-поточковый индекс матки.

В таблице 35 мы приводим результаты расчета предложенных нами коэффициентов в обеих группах на 5-7 день менструального цикла.



Таблица 35

ЭМКВ, ЭМКП, ЭМВПК обследованных женщин на 5-7 день менструального цикла

Коэффициент	Основная группа (n=51)	Контрольная группа (n=51)	P
ЭМКВ, Me (25; 75)	1,07 (0,73; 1,80)	0,13 (0,00; 0,34)	<0,001
ЭМКП, Me (25; 75)	0,80 (0,70; 1,02)	0,31 (0,00; 0,48)	<0,001
ЭМВПК, Me (25; 75)	0,92 (0,5; 1,83)	0,05 (0,00; 0,17)	<0,001

Из таблицы 35 видно, что предложенные нами коэффициенты (ЭМКВ, ЭМКП, ЭМВПК) достоверно выше у пациенток основной группы. Выявлены выраженные положительные корреляционные взаимосвязи между ЭМКВ и гистологическим заключением (наличие или отсутствие ГПЭ) ( $R=0,9$ ;  $p<0,001$ ); между ЭМКП и гистологическим заключением ( $R=0,9$ ;  $p<0,001$ ) и между ЭМВПК и гистологическим заключением ( $R=0,9$ ;  $p<0,001$ ). Как видно из вышеизложенного, корреляционная зависимость гистологических заключений и коэффициентов относительной интенсивности эндометриально-магочной перфузии выше, чем корреляционная зависимость гистологических заключений и индексов перфузии эндометрия. В дальнейшем все пациентки были разделены на кластеры методом К-средних по каждому из предложенных коэффициентов. Сформировавшиеся кластеры с высокой степенью достоверности различались между собой ( $p<0,001$ ), тогда как внутри кластеров достоверных различий по обследуемым показателям не обнаружено. По ЭМКВ и ЭМКП сформировалось по 2 кластера и было установлено, что при ЭМКВ и ЭМКП более 0,6 можно отнести женщин в группу высокого риска формирования ГПЭ. По ЭМВПК сформировалось 3 кластера, что позволяет выдвинуть тезис о том, что при ЭМВПК 0,3-0,6 нельзя исключить наличие ГПЭ у пациентки, а при ЭМВПК 0,6 и более можно отнести пациентку в группу высокого риска формирования ГПЭ.

Поэтому для прогнозирования гиперпластического процесса эндометрия определяли при помощи Roc-анализа (Receiver Operating Characteristic analysis) с построением характеристической кривой зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов и измерением площади под ней. Выбирали оптимальную «точку разделения» – значение каждого из исследуемых показателей, которое наилучшим образом отражает компромисс между чувствительностью и специфичностью, и позволяет оценить прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов.

В качестве положительного результата (правильно предсказанного) теста в проведенном исследовании рассматривалось наличие ГПЭ.

Выбор уровня ЭМКВ, ЭМКП, ЭМВПК, которые наиболее точным образом будут отражать возможность формирования ГПЭ.

На рисунке 33 приведена Roc-кривая в предсказании ГПЭ исходя из значения ЭМКВ.

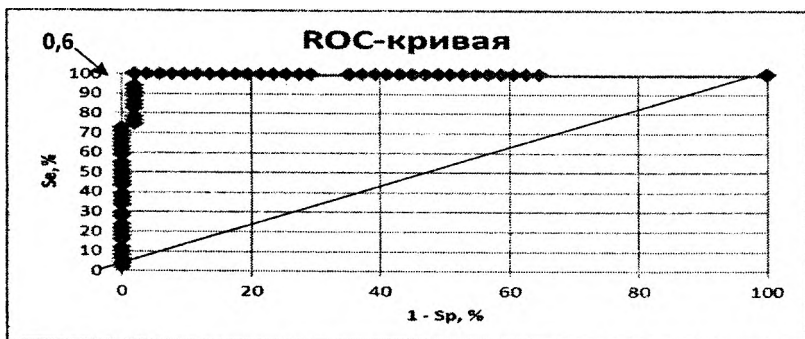


Рис. 33

*Рос-кривая в предсказании развития ГПЭ по значению ЭМКВ*

На приведенном рисунке диагональ соответствует полной неразличимости исхода (формирование ГПЭ) и служит контролем по отношению к предлагаемому диагностическому тесту. Площадь под характеристической кривой ( $p < 0,001$ ) превышает площадь под диагональю, равную 0,99.

Оптимальным порогом классификации, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста (минимум ошибок I и II рода) является значение ЭМКВ 0,6. В этой точке чувствительность равна 100,00%, это означает, что у 100,00% женщин диагностический тест будет положительным. Специфичность в данной точке составила 98,04%, следовательно, 98,04% пациентов, у которых не разовьется ГПЭ, будут иметь отрицательный результат теста.

Площадь ограниченная Рос-кривой и осью доли ложных положительных классификаций составила 0,99, следовательно, предсказательную способность предлагаемой модели можно охарактеризовать, как высокую.

На рисунке 34 приведена Рос-кривая в предсказании ГПЭ исходя из значения ЭМКП.

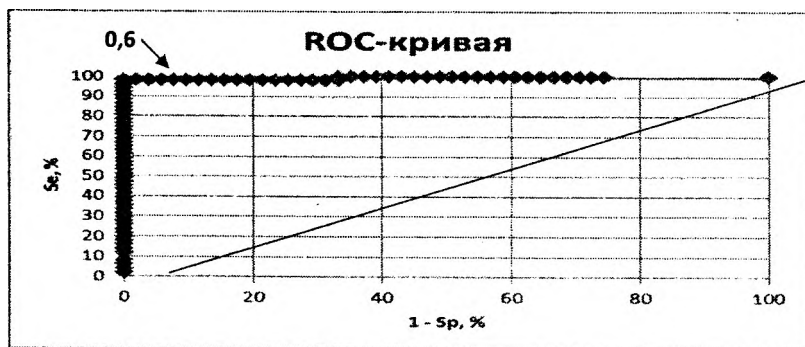


Рис. 34

*Рос-кривая в предсказании развития ГПЭ по значению ЭМКП*

На приведенном рисунке диагональ соответствует полной неразличимости исхода (формирование ГПЭ) и служит контролем по отношению к предлагаемому диагностическому тесту. Площадь под характеристической кривой ( $p < 0,001$ ) превышает площадь под диагональю, равную 0,99.

Оптимальным порогом классификации, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста (минимум ошибок I и II рода) является значение ЭМКВ 0,6. В этой точке чувствительность равна 98,00%, это означает, что у 98,00% женщин диагностический тест будет положительным. Специфичность в данной точке составила 100,00%, следовательно, 100,00% пациенток, у которых не разовьется ГПЭ, будут иметь отрицательный результат теста.

Площадь ограниченная Рос-кривой и осью доли ложных положительных классификаций составила 0,99, следовательно, предсказательную способность предлагаемой модели можно охарактеризовать, как высокую.

На рисунке 35 приведена Рос-кривая в предсказании ГПЭ исхода из значения ЭМВПК.

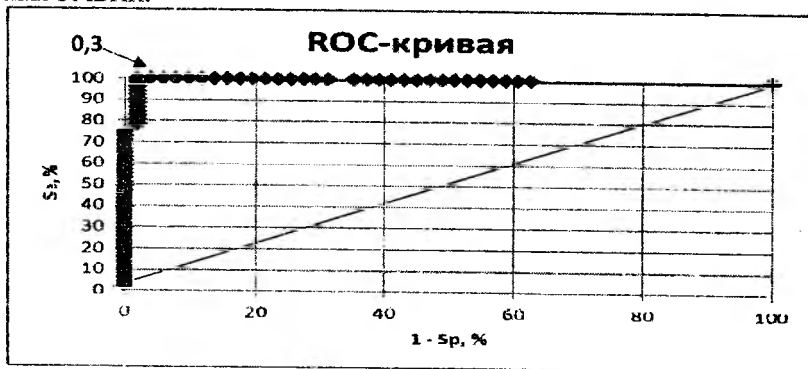


Рис. 35

Рос-кривая в предсказании развития ГПЭ по значению ЭМВПК

На приведенном рисунке диагональ соответствует полной неразличимости исхода (формирование ГПЭ) и служит контролем по отношению к предлагаемому диагностическому тесту. Площадь под характеристической кривой ( $p < 0,001$ ) превышает площадь под диагональю, равную 0,99.

Оптимальным порогом классификации, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста (минимум ошибок I и II рода) является значение ЭМКВ 0,3. В этой точке чувствительность равна 100,00%, это означает, что у 100,00% женщин диагностический тест будет положительным. Специфичность в данной точке составила 98,04%, следовательно, 98,04% пациенток, у которых не разовьется ГПЭ, будут иметь отрицательный результат теста.

Площадь ограниченная Рос-кривой и осью доли ложных положительных классификаций составила 0,99, следовательно, предсказательную способность предлагаемой модели можно охарактеризовать, как высокую.

## Цветовое доплеровское картирование и измерение объема эндометрия в диагностике гиперпластических процессов эндометрия

Для оценки кровоснабжения матки исследователи используют такие показатели, как максимальная систолическая скорость, конечно-диастолическая скорость и уголнезависимые индексы периферического сопротивления (резистентности, пульсационный и систоло-диастолическое отношение). Несмотря на то, что цветовое картирование и спектральная доплерография в настоящее время стали рутинными методиками исследования, диагностические критерии фоновых и предраковых заболеваний эндометрия остаются разноречивыми, а современная ультразвуковая аппаратура позволяет полнее оценить гемодинамику внутренних матки при ГПЭ, что недостаточно отражено в литературе.

Под нашим наблюдением находилось 102 женщины репродуктивного возраста. Обследованные нами женщины разделены на 2 группы (смотри предыдущую главу): 51 пациентка с простой гиперплазией эндометрия без цитологической атипии (основная группа) и 51 женщина с эндометрием ранней стадии фазы пролиферации (контрольная группа). Всем пациенткам произведено рутинное трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза. Ультразвуковое исследование проводилось на стационарном ультразвуковом сканере экспертного класса Accuvix V10 в комплекте мультимастотных трансабдоминальных и трансвагинальных датчиков по общепринятой методике обследования органов малого таза у женщин. Обследование проводилось на 5-7 день менструального цикла. Исследование кровотока в матке начинали с обеих маточных артерий на уровне перешейка с соблюдением угла инсонации. Затем осуществляли поиск ветвей маточных артерий в миометрии и эндометрии. После проведения цветового доплеровского картирования и спектральной доплерографии в каждой из маточных артерий автоматически получали пульсационный индекс (PI), индекс резистентности (RI), систоло-диастолическое отношение (CD). В аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артериях также определяли PI, RI и CD. Кроме того, для оценки кровотока в выбранных нами сосудах автоматически определялись: пиковая систолическая скорость (PSV), см/сек; конечная диастолическая скорость (EDV), см/сек; усредненная пиковая скорость кровотока (TAPV), см/сек; средний градиент давления (PGmean), мм. рт. ст.; максимальный градиент давления (PGmax), мм. рт. ст..

При помощи прикладной программы Virtual Organ Computeraided AnaLysis, которой оснащены современные ультразвуковые сканеры нами определен объем матки и объем эндометрия.

Мы приводим основные показатели оценки кровотока, угол-независимые индексы кровотока обследованных нами женщин обеих групп в таблице 36.

Из таблицы 36 видно, что PI, RI и CD в обеих маточных артериях достоверно не отличаются между группами.

Отсутствуют значимые различия всех показателей кровотока в правой маточной артерии, аркуатных, радиальных, базальных артериях между группами.

У женщин контрольной группы на 5-7 день менструального цикла нами не зарегистрирован интраэндометриальный кровоток, тогда как при ГПЭ кровоток в спиральных артериях зарегистрирован нами в 72,54% случаев.

Таким образом, при гиперпластических процессах эндометрия в высоком проценте случаев регистрируется интраэндометриальный кровоток при применении ЦДК, но данная методика не может служить ведущим методом диагностики внутриматочной патологии.

Таблица 36

**Допплерометрические показатели, скорость кровотока, градиент давления в маточных, радиальных, спиральных артериях обследованных женщин**

Показатель		Основная группа, n=51	Контрольная группа, n=51
Правая маточная артерия	PI	1,97 (1,53; 2,28)	1,99 (1,81; 2,57)
	RI	0,84 (0,77; 0,86)	0,83 (0,80; 0,88)
	CD	6,07 (4,26; 7,33)	5,89 (4,90; 8,44)
	PSV см/сек	13,73 (-21,27; 27,28)	-16,99 (-27,32; 23,16)
	EDV см/сек	2,06 (-2,92; 4,80)	-2,23 (-4,30; 3,60)
	TAPV см/сек	6,09 (-8,78; 11,32)	-6,63 (-10,66; 8,89)
	PGmean	0,06 (0,03; 0,10)	0,06 (0,03; 0,10)
	PGmax	0,25 (0,14; 0,48)	0,26 (0,15; 0,52)
Левая маточная артерия	PI	2,10 (1,57; 2,46)	2,24 (1,77; 2,66)
	RI	0,83 (0,77; 0,88)	0,87 (0,81; 0,91)
	CD	5,87 (4,26; 8,58)	7,53 (5,19; 10,65)
	PSV см/сек	15,30 (-24,36; 22,99)	14,58 (-26,94; 26,94)
	EDV см/сек	1,99 (-4,46; 3,95)	0,86 (-4,12; 3,26)
	TAPV см/сек	6,57 (-9,84; 8,29)	5,29 (-9,49; 10,32)
	PGmean	0,04 (0,03; 0,10)	0,06 (0,03; 0,14)
	PGmax	0,21 (0,14; 0,40)	0,29 (0,15; 0,55)
Аркуатные артерии	PI	1,12 (0,89; 1,33)	1,16 (0,90; 1,54)
	RI	0,69 (0,61; 0,75)	0,69 (0,62; 0,77)
	CD	3,22 (2,55; 3,93)	3,22 (2,66; 4,41)
	PSV см/сек	8,06 (-4,98; 10,12)	5,75 (-8,92; 11,50)
	EDV см/сек	2,40 (-1,54; 3,26)	2,57 (-1,89; 3,95)
	TAPV см/сек	4,70 (-3,71; 5,85)	4,49 (-5,11; 7,03)
	PGmean	0,01 (0,01; 0,02)	0,02 (0,01; 0,03)
	PGmax	0,03 (0,02; 0,04)	0,05 (0,03; 0,07)
Радиальные артерии	PI	1,12 (0,67; 1,36)	1,20 (1,01; 1,47)
	RI	0,67 (0,67; 0,77)	0,71 (0,63; 0,78)
	CD	3,07 (2,60; 4,25)	3,46 (2,71; 4,52)
	PSV см/сек	6,52 (-7,89; 10,81)	6,35 (-12,01; 10,81)
	EDV см/сек	1,57 (-2,40; 3,26)	1,03 (-3,43; 2,92)
	TAPV см/сек	4,16 (-5,20; 5,52)	3,57 (-7,51; 5,83)
	PGmean	0,01 (0,01; 0,03)	0,02 (0,01; 0,03)
	PGmax	0,03 (0,02; 0,07)	0,05 (0,02; 0,08)

Показатель		Основная группа, n=51	Контрольная группа, n=51
Базальные артерии	PI	0,81 (0,60; 0,96)	0,77 (0,60; 0,90)
	RI	0,55 (0,48; 0,62)	0,55 (0,46; 0,63)
	CD	2,22 (1,93; 2,62)	2,23 (1,87; 2,71)
	PSV см/сек	3,95 (-4,94; 5,83)	5,15 (-4,80; 6,52)
	EDV см/сек	1,89 (-2,40; 2,57)	2,06 (-2,06; 2,92)
	TAPV см/сек	3,19 (-3,98; 4,07)	3,67 (-3,69; 4,39)
	PGmean	0,01 (0,01; 0,01)	0,01 (0,01; 0,01)
	PGmax	0,01 (0,01; 0,02)	0,01 (0,01; 0,02)
Спиральные артерии (n=37 для основной группы)	PI	0,76 (0,63; 0,86)	-
	RI	0,53 (0,50; 0,62)	-
	CD	2,14 (2,00; 2,65)	-
	PSV см/сек	4,12 (-5,49; 7,00)	-
	EDV см/сек	1,89 (-1,72; 3,26)	-
	TAPV см/сек	3,25 (-2,93; 4,61)	-
	PGmean	0,01 (0,00; 0,01)	-
	PGmax	0,01 (0,01; 0,02)	-

Примечание:

\*различия статистически значимы по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ )

В таблице 37 представлены объем матки и эндометрия обследованных женщин.

Таблица 37

Объем матки и эндометрия обследованных женщин на 5-7 день менструального цикла

Показатель	Основная группа (n=51)	Контрольная группа (n=51)	P
Объем матки, куб. см., Me (25; 75)	54,92 (44,40; 73,66)	50,24 (34,76; 80,18)	>0,05
Объем эндометрия, куб. см., Me (25; 75)	3,27 (2,11; 5,03)	2,13 (1,21; 3,23)	<0,001

Из таблицы видно, что объем матки достоверно не различается между группами, тогда как объем эндометрия достоверно ( $p < 0,001$ ) выше при гиперпластических процессах эндометрия, а, значит, вычисление объема эндометрия может стать дополнительным диагностическим критерием гиперпластического процесса эндометрия.

Очевидно, что трехмерная эхография позволяет произвести объемную реконструкцию объекта (включая нерегулярные структуры, такие как эндометрий), при этом достаточно точно вычислить его объем. Кроме того, определенным удобством является способность в цифровой форме хранить объемные эхографические данные, которые в любое время могут быть восстановлены и изучены.

Для определения чувствительности, специфичности и порогового значения объема эндометрия в диагностике ГПЭ проведен Рос-анализ с построением характеристической кривой зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов и измерением площади под ней. Выбирали

оптимальную «точку разделения» – значение объема эндометрия, которое наилучшим образом отражает компромисс между чувствительностью и специфичностью, и позволяет оценить прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов.

На рисунке 36 приведена Рос-кривая в предсказании ГПЭ исходя из значения объема эндометрия.

На приведенном рисунке диагональ соответствует полной неразличимости исхода (формирование ГПЭ) и служит контролем по отношению к предлагаемому диагностическому тесту. Площадь под характеристической кривой ( $p=0,004$ ) превышает площадь под диагональю, равную 0,70.

Оптимальным порогом классификации, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста (минимум ошибок I и II рода) является значение объема эндометрия 1,99. В этой точке чувствительность равна 84,31%. Специфичность в данной точке составила 47,06%, следовательно, 47,06% пациенток, у которых не разовьется ГПЭ, будут иметь отрицательный результат теста.

Площадь ограниченная Рос-кривой и осью доли ложных положительных классификаций составила 0,70, следовательно, предсказательную способность предлагаемой модели можно охарактеризовать, как хорошую.

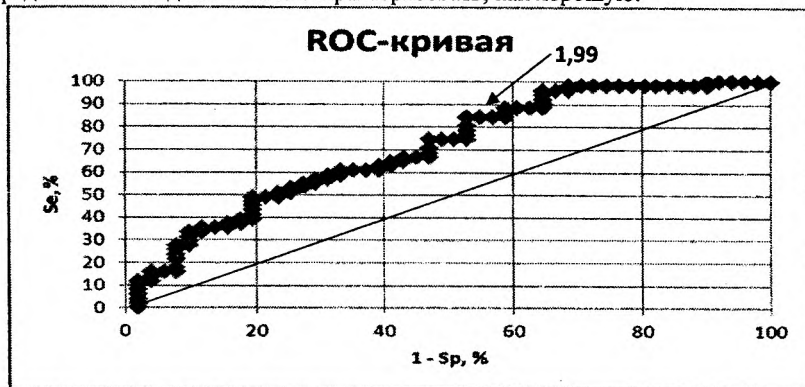


Рис. 36

*Рос-кривая в предсказании развития ГПЭ по значению объема эндометрия*

**Профилактика рецидивов гиперпластических процессов эндометрия и реабилитация пациенток, перенесших гиперпластический процесс эндометрия**

Женщинам детородного возраста до 35 лет, незаинтересованным в беременности, после 6-ти месячного курса гормональной терапии по поводу простой ГПЭ без атипии, нормализации структуры эндометрия, отсутствии противопоказаний, с целью профилактики рецидива заболевания (подавление пролиферации) на втором этапе рекомендуется назначение монофазных КОК.

Причем, с целью профилактики ГПЭ, у пациенток с метаболическим синдромом, СПКЯ, ожирением лучше выбирать микродозированные контрацептивы (НоваРинг<sup>1</sup>), не вызывающие метаболических эффектов или введение ЛНГ-ВМС (Мирена).

**Женщинам детородного возраста до 35 лет, заинтересованным в беременности**, на втором этапе (после 6-ти месячного курса гормональной терапии по поводу простой ГПЭ без атипии, нормализации структуры эндометрия) рекомендуется назначение гестагенов (дидрогестерон, прогестерон в микрогранулах) в течение 6-9 месяцев с целью секреторной трансформации пролиферативного эндометрия, подготовки эндометрия к инвазии трофобласта, покая матки за счет снижения простагландинов и окситоцина.

Кроме того, вариантом реабилитации после 6-ти месячного курса лечения ГПЭ у **женщин детородного возраста до 35 лет, заинтересованным в беременности** может быть стимуляция овуляции, что является особенно актуальным при ановуляторном бесплодии. Индукцию овуляции возможно проводить различными группами препаратов (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, менотропины, человеческие хорионические гонадотропины (чХГ), рекомбинантные гонадотропины). Международные и торговые названия препаратов и сведения об их регистрации в Республике Беларусь приведены в таблице 36.

Таблица 38

**Международные и торговые названия препаратов, использующихся для индукции овуляции**

Международное название	Торговое название
<b>Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов</b>	
Кломифена цитрат	Кломифен <sup>1</sup> , Клостильбегит <sup>1</sup>
<b>Менотропины</b>	
Менотропины (Гонадотропин менопаузальный)	Хумог <sup>1</sup> , Менопур <sup>1</sup> , Меногон <sup>2</sup> , Пергонал <sup>3</sup> , Хумегон <sup>4</sup>
<b>Человеческие хорионические гонадотропины (чХГ)</b>	
Гонадотропин хорионический	Прегнил <sup>1</sup> , Профази <sup>3</sup> , Хорагон <sup>2</sup>
<b>Рекомбинантные гонадотропины</b>	
рФСГ: Фоллитропин-α Фоллитропин-β	Гонал-Ф <sup>1</sup> Пурегон <sup>1</sup>
рЛГ: Лютропин-α	Луверис <sup>1</sup>
рХГ: Хориогонин-α	Овитрел <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Зарегистрированы в РБ по состоянию на 2010 г.

<sup>2</sup> Не зарегистрированы в РБ по состоянию на 2010 г.

<sup>3</sup> Срок действия регистрационного удостоверения в РБ закончен в июне 2009 г., не производится в настоящее время.

<sup>1</sup> Зарегистрирован в Республике Беларусь по состоянию на 2010 г.



<sup>4</sup> Срок действия регистрационного удостоверения в РБ закончен в мае 2001 г., не производится в настоящее время.

<sup>5</sup> Срок действия регистрационного удостоверения в РБ закончен в июне 2009 г.

Индукцию овуляции можно начинать сразу после курса гормональной терапии по поводу ГПЭ, при нормализации структуры эндометрия.

Непрямая стимуляция овуляции при помощи применения КОК (повышение выделения гонадотропинов после отмены КОК) в настоящее время практически не используется.

В амбулаторной практике до настоящего времени широко используется непрямая стимуляция овуляции кломифен цитратом, который стимулирует образование и выделение гонадотропинов передней долей гипофиза, блокируя рецепторы эстрогенов на всех уровнях репродуктивной системы, что вызывает увеличение синтеза ГНРГ гипоталамуса и (опосредованно) повышение образования и выделения ФСГ и ЛГ.

Но, к сожалению, 35-40% пациенток кломифенрезистентны. Перед назначением этого препарата обязательно определить овариальный резерв и учитывать **критерии определения кломифенрезистентности**:

- возраст старше 30 лет;
- ИМТ более 25;
- увеличение объема яичников (более 10 см<sup>3</sup>);
- уровень ЛГ более 15 МЕ/л;
- уровень Е2 менее 150 пмоль/л.

#### **Показания к индукции овуляции КЦ**

- Возраст до 30 лет.
- Длительность нарушения менструального цикла не более 5 лет.
- Длительность бесплодия не более 2 лет.
- Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи или нормогонадотропной аменореи.
- Отсутствие лечения стимуляторами овуляции в анамнезе.
- Достаточная эстрогенная насыщенность;
- ЛГ до 15 МЕ/л;
- ФСГ – 5-7 МЕ/л;
- Е2 – 150-200 пмоль/л;
- Т – на верхней границе нормы;
- ПРЛ – норма.

**Классическая схема назначения препарата:** с 5-го по 9-й день менструального цикла в дозе 50, 100 или 150 мг/сутки, хотя в официальных рекомендациях компании William S.Merrell не рекомендуется превышать дозу более 100 мг/сут.

Назначение препарата в дозе 50 мг/сутки является пробным, оценивающим чувствительность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что позволяет оценить кломифенрезистентных пациенток. Дозу препарата 100 мг/сутки следует расценивать как терапевтическую у чувствительных к КЦ пациенток, увеличивать дозу препарата до 150 мг/сут нецелесообразно.

Контроль действия препарата осуществляется с помощью УЗИ (размер фолликула, толщина эндометрия). Отсутствие эффекта (овуляции) свидетельствует о резистентности к кломифену.

**Клиническая эффективность КЦ:** овуляция регистрируется у 70-80% пациенток; беременность наступает у 20-30 % пациенток.

#### **Причины:**

- морфологические изменения эндометрия;
- уменьшение толщины эндометрия;
- неадекватное развитие эндометрия;
- несоответствие преимплантационного эндометрия фазе цикла;
- снижение кровотока в матке;
- снижение цервикального числа;
- нарушение синтеза плацентарного протеина;
- потеря беременности на очень раннем (субклиническом ) сроке;
- неблагоприятное влияние на сократительную способность маточных труб;
- повреждающее влияние на ооциты.

С целью устранения нежелательных эффектов кломифена на эндометрий рекомендуется применять натуральные эстрогены: например, Прогинова в дозе 2-4 мг с 9 по 14 день цикла.

#### **Оrientировочные показания для стимуляции овуляции КЦ:**

- СПКЯ при исключении кломифенрезистентности;
- бесплодие неясного генеза или субфертильные показатели спермы мужа в циклах внутриматочной инсеминации при исключении кломифенрезистентности;

#### **Рекомендации:**

1. Проводить стимуляцию функции яичников при отсутствии противопоказаний для стимуляции и беременности.
2. Тщательное мониторирование индуцированного цикла.
3. Использование КЦ не более 4 циклов при условии адекватной реакции на препарат.
4. При неадекватной реакции яичников или отсутствии беременности в течение указанного времени целесообразно отказаться от этого лечения.
5. Не эффективно увеличение дозы КЦ до 150 мг/сут. Доза 100 мг/сут в течение 5 дней является эффективной.
6. Вопрос о том, с какого дня менструального цикла начинать лечение (с 3-го или 5-го), следует решать индивидуально. Решение зависит от исходных характеристик пациентки: уровень ГТ, Е2 на 3-й день цикла, состояние яичников, а также от того, планируется ли использование КЦ в качестве монотерапии или в комбинированных схемах.

#### **Комбинированные схемы стимуляции овуляции с КЦ**

Назначаются овуляторные дозы 75000-10000 ЕД человеческого хорионического гонадотропина чХГ (Овитрель, Прегнил, Хурагон). чХГ вводится при диаметре доминантного фолликула 18-20 мм, после чего овуляция отмечается через 24-36 ч.

### **Комбинированная терапия КЦ с гонадотропинами:**

Кломифен назначается по 100 мг со 2-3 по 6-7 день цикла, далее на 5,7,9,13-й дни вводят рекомбинантный ФСГ (Пурегон, Гонал) по 50-150 МЕ/сут под УЗИ контролем. При диаметре преовуляторного фолликула 18 мм вводится 10000 ЕД чХГ. При СПКЯ эту схему применять осторожно из-за возможного развития синдрома гиперстимуляции яичников. Наиболее благоприятно применять данную схему при типе ПКЯ и нормальной чувствительности к инсулину.

### **Прямая стимуляция овуляции**

#### **Человеческие менопаузальные гонадотропины (ЧМГ)**

ЧМГ получают из мочи женщин, находящихся в менопаузе. Сырые белки мочи содержат только 2% ФСГ, они очищаются ступенчатым хроматографическим методом, при котором удаляются и инактивируются вирусные частицы. Конечный продукт содержит только 95% ФСГ.

Менотропины, препараты ЧМГ, содержащие ФСГ и ЛГ, как правило, в соотношения 1:1 (75 МЕ ФСГ и 75 МЕ ЛГ).

К менотропинам относятся препараты:

- Меногон (75 МЕ ФСГ и 75 МЕ ЛГ), Ferring, Германия.
- Менопур (75 МЕ ФСГ и 75 МЕ ЛГ), Ferring, Германия.
- Хумог (75 МЕ ФСГ и 75 МЕ ЛГ).

Менотропины предпочтительней, чем кломифена цитрат:

- при предполагаемой кломифен-резистентности;
- при отсутствии беременности после 3 циклов КЦ;
- при длительности лечения бесплодия более 1 года;
- при подтвержденной кломифен-резистентности (КЦ 100 мг - отсутствие овуляции).

В Республике Беларусь зарегистрирован менотропин Хумог. Способ применения и дозы: в/м; средняя начальная доза – 75 -150 МЕ ФСГ/ЛГ в сутки. Через 1–2 дня после последней инъекции вводят 5000–10000 МЕ чХГ.

#### **Человеческие хорионические гонадотропины**

чХГ получают из мочи беременных женщин. В программе стимуляции яичников используют ЛГ-эффекты чХГ, которые необходимы для окончательного фолликулярного роста, созревания ооцита и последующей овуляции. Это возможно, потому что оба гормона ЛГ и ХГ взаимодействуют с одними и теми же рецепторами.

Препараты чХГ:

- Хорагон (1500 и 5000 МЕ), Ferring, Германия.
- Прегнил (1500 и 5000 МЕ), Shering-Plough, США.
- Профази (2000 и 5000 МЕ), Merck Serono, Швейцария.

#### **Рекомбинантные гонадотропины**

Технология производства сложна и основана на том, что идентифицируют гены, кодирующие определенный белок. Участок ДНК, содержащий желаемый ген, и векторная последовательность составляют рекомбинантную ДНК. Рекомбинантную ДНК помещают в клетку хозяина (китайского хомячка). После внедрения в геном клетки хозяина рекомбинантная ДНК использует ее собственные механизмы для синтеза белков.

### **Препараты рФСГ:**

- Фоллитропин-β – Пурегон – 100 МЕ раствор для в/м введения и картриджи 300, 600, 900 МЕ для п/к введения (Organon, Нидерланды).
- Фоллитропин-α – Гонал-Ф – 75, 150 МЕ (Merck Serono, Швейцария).

### **Препараты рЛГ:**

- Лютропин-α – Луверис 75 МЕ (Merck Serono, Швейцария).

### **Препараты рХГ:**

- Хориогонин-α – Овитрел – 250 мкг (6500 МЕ) (Merck Serono, Швейцария).

Стремление специалистов снизить лекарственную нагрузку, обеспечить более физиологическую стимуляцию яичников и максимально обезопасить лечение привело к созданию ручек-инжекторов, с помощью которых вводят гонадотропины. Преимуществом этого метода является возможность дозировать введение препарата с минимальным увеличением для Пурегона 25 МЕ, для Гонала 37,5 МЕ. Применение ручки дает возможность стимулировать монофолликулярный рост за счет введения маленьких доз индуктора, а соответственно, избегать синдрома гиперстимуляции яичников и многоплодия.

Введение триггера овуляции (Прегнил, Овитрел) вызывает созревание яйцеклетки через 35-36 часов, овуляцию через 38-44 часа, трансформацию желтого тела (лютеинизацию). Способность к оплодотворению сохраняется 12 часов после овуляции.

Во 2 фазу стимулированного цикла с целью секреторной трансформации эндометрия обязательно назначение гестагенов.

Поддержка лютеиновой фазы:

- прегнил 1500 МЕ 1 раз в 3 дня 10 дней
- и/или препараты прогестерона:
- прогестерон в микрогранулах (Утрожестан) вагинально 200 мг 2 р/сут;
- диогестерон (Дюфастон) внутрь 10-20 мг 2 р/сут;
- прогестерон в/м 1 мл 1% 1 р/сут.

**У женщин 35-45 лет**, особенно у курящих, назначение КОК с целью профилактики рецидива заболевания нежелательно из-за способности этих препаратов повышать свертываемость крови. В этой возрастной группе женщин с целью профилактики рецидива ГПЭ рекомендуется введение ЛНГ-ВМС (Мирена) сроком на 5 лет.

## **Заключение**

Тема гиперпластических процессов эндометрия остается актуальной до настоящего времени. Многогранные аспекты проблемы фоновых и предраковых заболеваний эндометрия неоднократно обсуждались на международных и национальных конференциях и конгрессах, на которых было обращено внимание на необходимость разработки эффективных методов их ранней диагностики, профилактики и лечения.

Представленные рекомендации и их принципиальная основа изложены на основании данных литературы и собственных исследований и наблюдений.

## Литература

1. Абрамова, М.М. Атлас гистеросальпингографии / М.М. Абрамова. – М.: государственное издательство медицинской литературы, 1963. – 126 с.
2. Абрамченко, В.В. Простагландины и репродуктивная система женщины / В.В. Абрамченко, И.Г. Богдашкин. – Киев: Здоров'я, 1988. – 165 с.
3. Адамян, Л.В. Генетические аспекты гинекологических заболеваний / Л.В. Адамян, В.А. Спицын, Е.Н. Андреева. – М: Медицина, 1999. – 273 с.
4. Адамян, Л.В. Гиперпластические процессы и рак эндометрия у больных с гормонопродуцирующими опухолями яичников / Л.В. Адамян // *Вопр. онкологии*. – 1991. – Т. 37, № 1. – С. 48 - 51.
5. Айламазян, Э.К. Молекулярная медицина – новое направление в акушерстве и гинекологии / Э.К. Айламазян, В.С. Баранов // *Акушерство и гинекология*. – 2002. – № 4. – С. 9-14.
6. Акмаев, И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной, иммунной / И.Г. Акмаев // *Успехи физиологических наук*. – 1996, №7. – С. 3-19.
7. Акуленко, Л. В. О наследственном раке молочной железы, яичников и эндометрия (клиническая лекция) / Л.В. Акуленко // *Проблемы репродукции*. – 2004. – Т. 10, №6. – С. 20-27.
8. Акуленко, Л.В. Современные взгляды на этиопатогенез и профилактику семейного рака органов женской репродуктивной системы (обзор литературы) / Л.В. Акуленко, Н.В. Шабалина, И.Б. Манухин // *Проблемы репродукции*. – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 14-19.
9. Анализ полиморфизма гена глутатион S-трансферазы M1 в популяциях Волго-Уральского региона / Ю.В. Вахитова [и др.] // *Генетика*. – 2001. – Т. 37, № 2. – С. 268-270.
10. Анисимов, В.Н. Старение и канцерогенез: роль генетических и канцерогенных факторов / В.Н. Анисимов // *Вопросы онкологии*. – 2005. – Т. 51, №1. – С.4-5.
11. Антонов, В.Г. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы / В.Г. Антонов, В.К. Козлов // *Цитокины и воспаление*. – 2004. – Т.3, №1. – С. 8-19.
12. Ахметова, Е.С. Воспалительные цитокины при диспластических процессах эндометрия / Е.С. Ахметова, Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский // *Материалы 9-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя», Москва, 2-5 окт. 2007 г. / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное агентство по развитию высокотехнологичной медицинской помощи, ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального агентства по развитию высокотехнологичной медицинской помощи, Российское общество акушеров-гинекологов, компания «МЕДИ Экспо»; редкол.: Г. Т. Сухих, В.Н. Прилепская. – Москва, 2007. – С. 328-329.*
13. Баранов, В.С. Молекулярная медицина – новое направление в диагностике, профилактике и в лечении наследственных и мультифакториальных болезней / В.С. Баранов, Э.К. Айламазян // *Мед. академ. журнал*. – 2001. – № 3. – С. 33-43.
14. Баранов, В.С. Экологическая генетика, репродуктивное здоровье и предиктивная медицина / В.С. Баранов // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2005. – № 1. – С. 14-19.
15. Безнощенко, Г.Б. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей / Г.Б. Безнощенко. – М.: Медицинская книга, 2001. – 392 с.
16. Безнощенко, Г.Б. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / Г.Б. Безнощенко. – Москва: Медицинская книга. Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – С. 268-288.

17. Бережная, Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н.М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т.6, №2. – С. 26-34.

18. Берштейн, Л.М. Гормональный дисбаланс и его ассоциация с генетическими и генотоксическими параметрами при раке эндометрия: в поисках клинического эквивалента двух типов гормонального канцерогенеза / Л.М. Берштейн // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51, № 1. – С. 7.

19. Берштейн, Л.М. Полиморфизм генов ферментов стероидогенеза и риск развития злокачественных опухолей / Л.М. Берштейн, Е.Н. Имянитов // Вопросы онкологии. – 1999. – № 3. – С. 213-218.

20. Бодяжина, В.И. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.И. Бодяжина, В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: Медицина, 1990. – 554 с.

21. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – СПб.: Фолиант, 2002. – 540 с.

22. Бочков, Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.

23. Буланов, М.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологической практике / М.Н. Буланов. – [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. (31 Мб). – М.: Iskra Medical Corporation, 2002. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

24. Викторова, Т.В. Взаимодействие генетических и внесредовых факторов в процессе развития хронических обструктивных болезней легких / Т.В. Викторова, Г.Ф. Корытина, Д.Г. Янбаева // Медицинская генетика. – 2003. – Т.2, №2. – С. 50-59.

25. Вихляева, Е.М. Клинико-прикладное значение исследования гормональной рецепции при стойкой гиперпластической трансформации эндометрия / Е.М. Вихляева, Р.Н. Щерина // Акушерство и гинекология. – 1988. – №11. – С. 26-30.

26. Вихляева, Е.М. Молекулярно-генетические детерминаторы опухолевого роста и обоснование современной стратегии ведения больных лейомиомой матки / Е.М. Вихляева // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 200-204.

27. Вихляева, Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева. – М.: Мед. информ. агентство, 2002. – 765 с.

28. Генетика в акушерстве и гинекологии / Дж. Л. Симпсон [и др.]. – М.: Медицина, 1985. – 352 с.

29. Геном человека и гены «предрасположенности» (введение в предиктивную медицину) / В.С. Баранов [и др.]. – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с.

30. Гинекология / Под ред. Л.Н. Васильевой, В.И. Грищенко, Н.А. Щербиной, В.П. Юровской. – Ростов н/Д: Феникс, 2002. – 570 с.

31. Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практик. руководство для врачей / Э. К. Айламазян [и др.]; под ред. акад. РАМН, проф. Э.К. Айламазяна. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 448 с.

32. Гинекология: национальное руководство / Под редакцией В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С.761-783.

33. Глазкова, О.Л. Динамика метаболического синдрома у больных с железистоклеточной гиперплазией эндометрия на фоне гормональной терапии / О.Л. Глазкова, И.В. Топольская, Н.М. Подзолкова // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сб. науч. материалов. – 2001-2002. – Т. 1, № 1. – С. 146-147.

34. Горбунова, В.Н. Молекулярные основы медицинской генетики / В.Н. Горбунова. – СПб., 1999. – 213 с.

35. Гормональноассоциированные генетические полиморфизмы при раке эндометрия / А.Ю. Ковалевский [и др.] // Рос. онколог. журнал. – 2005. – № 3. – С. 26-30.

36. Гуменюк, Е.Г. Клинико-морфологические параллели при лечении больных с ДМК в пременопаузе / Е.Г. Гуменюк // Акушерство и гинекология. – 1999. – №1. – С. 38-41.

37. Давыдов, М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М., 2004. – 196 с.

38. Дедов, И.И. Гиперплазия эндометрия: патогенез, диагностика, клиника, лечение: Методическое пособие для врачей / И.И. Дедов, Е.Н. Андреева. – М., 2001. – С. 3-28.

39. Демидов, В.Н. Значение массового эхографического скрининга в выявлении патологии эндометрия / В.Н. Демидов, С.П. Красикова // Сов. медицина. – 1990. – №8. – С. 89 – 92.

40. Демидов, В.Н. Клиническое значение определения срединного маточного М-эхо / В.Н. Демидов, С.П. Красикова // Акушерство и гинекология. – 1987. – №9. – С. 61 – 64.

41. Демидов, В.Н. Рак эндометрия - возможные пути его профилактики. Ультразвуковое исследование / В.Н. Демидов, С.П. Красикова // Клинические лекции по ультразвуковой диагностике в акушерстве, гинекологии и перинатологии. – М.: Медицина, 1994. – С. 66 – 78.

42. Демидов, В.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологии / В.Н. Демидов, Б.И. Зыкин. – М.: Медицина, 1994. – 190 с.

43. Демидов, В.Н. Ультразвуковая диагностика гиперпластических и опухолевых процессов эндометрия / В.Н. Демидов, А.И. Гус // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. – М., 1997. – Т.3. – С. 120 – 131.

44. Демидов, В.Н. Ультразвуковая характеристика эндометрия в менопаузе / В.Н. Демидов, Р.В. Полякова // Ультразвуковая диагностика. – 1996. – №3. – С. 46.

45. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т.2, №3. – С. 20-35.

46. Диагностика и лечение полипов эндометрия / И.Н. Хужокова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т.8, №1. – С. 102-106.

47. Дильман, В.М. Эндокринологическая онкология / В.М. Дильман. – Л.: Медицина, 1983. – 408 с.

48. Егорова, В.Н. Новые возможности иммунотерапии с использованием Ронколейкина – рекомбинантного интерлейкина-2 человека / В.Н. Егорова, М.Н. Смирнов // Ter-га Medica. – 1999. – №2. – С. 15-17.

49. Железнов, Б.И. Спорное и неясное в генезе и терминологии гиперпластических и предраковых процессов шейки матки и эндометрия / Б.И. Железнов // Ранняя диагностика и лечение предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки. – Псков, 1985. – С. 21-28.

50. Животовский, Л.А. Популяционная биометрия. – М.: Наука, 1991. – 269 с.

51. Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов к стероидным гормонам при гиперпластических процессах в эндометрии / О.Н. Лысенко [и др.] // Архив патологии. – 2004. – Т. 66, № 2 – С. 7-10.

52. Ищенко, А.И. Молекулярно-биологические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия / А.И. Ищенко, И.В. Станович // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 47-50.

53. Кветной, И.М. APUD-система (структурно-функциональная организация, биологическое значение в норме и патологии) // И.М. Кветной / Успехи физиологических наук. – 1987. – Т. 18, № 1. – С. 84-102.

54. Кириллова, В.Н. Гиперплазия эндометрия: современный взгляд на проблему / В.Н. Кириллова // Медицинская панорама. – 2007. – №5. – С. 22-25.

55. Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии. Пособие для врачей / В.Н. Серов [и др.]. – Москва, 2001. – 35 с.

56. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под редакцией А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковской. – М.: Медицина, 2000. – С. 215-230.
57. Кнорринг, Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии / Г.Ю. Кнорринг // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4, №4. – С. 45-49.
58. Козаченко, В. П. Гиперпластические процессы в эндометрии / В. П. Козаченко // Справочник врача общей практики. – 2005. – №10. – С. 72-74.
59. Колгушикина, Т.Н. Актуальные вопросы гинекологии / Т.Н. Колгушикина. – Мн.: Выш. шк., 2000. – 332 с.
60. Комиссаренко, В.П., Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов / В.П. Комиссаренко, А.Г. Минченко, Н.Д. Тронько. – Киев: Здоровье, 1986. – 191 с.
61. Кузнецова, И.В. Гиперпластические процессы эндометрия / И.В. Кузнецова. – М., 2009. – 48 с.
62. Кулаков В.И. Практическая гинекология / В.И. Кулаков, В.П. Прилепская. – М., 2001. – 720 с.
63. Кулаков, В.И. Проблемы злокачественных новообразований репродуктивной системы в практике гинеколога / В.И. Кулаков, А.А. Тохиян // Сборник научных трудов Пленума Межведомственного Научного Совета по акушерству и гинекологии РАМН. – Ижевск, 2000. – С. 233.
64. Курьян, Л.М. Частота выявления предопухолевых заболеваний и рака органов репродуктивной системы женщин при массовом профосмотре и скрининге / Л.М. Курьян // Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии: сб. науч. работ. – Минск: НИИ онкол. мед. радиол, им. Н.Н. Александрова, 2003. – С. 17-22.
65. Лебедев, В.А. Клинико-патогенетические варианты полипов эндометрия и современный подход к их лечению / В.А. Лебедев // Итоги и достижения научных исследований в гинекологии. – М. – 1988. – С. 167-172.
66. Лечение гиперпластических процессов эндометрия агонистами люлиберина в перименопаузе / С.Б. Сингаевский [и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 60-63.
67. Лушников, Е.Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов. – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
68. Лушников, Е.Ф. Сравнительная морфология апоптоза и некроза клеток опухолей / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов // Тезисы I Белорусского съезда патологоанатомов и судебных медиков. – Минск, 1991. С. 299-300.
69. Маликова, Л.В. Метаболические нарушения у больных раком эндометрия / Л.В. Маликова, А.Ф. Лазарев, Т.Г. Нечунаева // Современные технологии в онкологии: матер. VI-го Всероссийского съезда онкологов. – М., 2005. – С. 183-184.
70. Медведев, М.В. Возможности эхогистероскопии в диагностике внутриматочной патологии / М.В. Медведев, В.Л. Хохолин, Б.И. Зыкин // Ультразвуковая диагностика. – 1998. – №2. – С. 6 - 11.
71. Медведев, М.В. Ультразвуковая диагностика рака эндометрия в постменопаузе (обзор литературы) / М.В. Медведев, В.Л. Хохолин // Ультразвуковая диагностика. – 1995. – №3. – С. 14 – 21.
72. Медведев, М.В. Цветное доплеровское картирование в онкогинекологии / М.В. Медведев, И.М. Куница // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1994. – № 1. – С. 26 – 34.
73. Молекулярные механизмы апоптоза / В.К. Кухта [и др.] // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – №1. – С. 35-38.
74. Назаренко, Т.А. Эндокринное бесплодие у женщин. Диагностика и лечение: Практическое руководство / Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян, Н.А. Зыряева. – М., 2000. – 80 с.



75. *Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей / И.А. Гилязутдинов [и др.]*. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 416 с.
76. *Неоадъювантное применение ингибитора ароматазы летрозолол при раке тела матки: эндокринные и клинические эффекты / Л.М. Берштейн [и др.] // Вопросы онкологии*. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 571-574.
77. *Новиков, Д.К. Клиническая иммунология / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков*. – Вытебск: ВГМУ, 2006. – 392 с.
78. *Новикова, Е.Г. Первый опыт применения аблации в онкогинекологии / Е.Г. Новикова, О.В. Чулкова, С.М. Пронин // Современные технологии в онкологии: матер. VI-го Всероссийского съезда онкологов*. – М., 2005. – С. 198.
79. *Новые подходы к комплексной терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов / И.И. Куценко [и др.] // Врач и аптека XXI век*. – 2006. – № 2. – С. 24-25.
80. *Осадчая, О.В. Нарушения менструального цикла. Краткое пособие для практикующих гинекологов / О.В. Осадчая, О.В. Лысенко*. – СПб.: «ДИЛЯ», 2003. – 96 с.
81. *Подзолкова, Н.М. Гиперпластические процессы эндометрия / Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова*. – М., 2007. – 31 с.
82. *Полякова, В.А. Современная гинекология / В.А. Полякова*. – Тюмень: ФГУИПП «Тюмень», 2004. – С. 266-276.
83. *Попович, А.М. Интерлейкин-2: опыт клинического применения / А.М. Попович, В.Н. Егорова*. – СПб.: Издательский дом «Новости Правопорядка», 2006. – 40 с.
84. *Прилепская, В.Н. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями / В.Н. Прилепская, Т.А. Лобова // Акушерство и гинекология*. – 1991. – № 9. – С. 51-54.
85. *Прилепская, В.Н. Гормональная внутриматочная левоноргестрел-релизинг-система «Мирена» / В.Н. Прилепская, Л.И. Острейкова // Гинекология*. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 38-43.
86. *Прилепская, В.Н. Гормональная внутриматочная релизинг-система «Мирена» / В.Н. Прилепская, А.В. Тагиева // Русский медицинский журнал*. – 2006. – Т. 14, № 1. – С. 13-17.
87. *Профилактическая нейроиммуноэндокринология / С.С. Коновалов [и др.]*. – СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2008. – 346 с.
88. *Развитие гиперпластических процессов эндометрия при хронической ановуляции / Н.М. Побединский, И.В. Кузнецова, М.В. Томилова // Акушерство и гинекология*. – 2007. – № 1. – С. 30-34.
89. *Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: compendium / Под общей редакцией В.И. Кулакова, В.Н. Серова*. – М.: Литтерра, 2007. – 720 с.
90. *Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: руководство для практических врачей / Под общей редакцией В.И. Кулакова, В.Н. Серова*. – М.: Литтерра, 2005. – 1152 с.
91. *Рецепторы эпидермального фактора роста при аденоматозной гиперплазии эндометрия и влияние терапии агонистами гонадотропин-релизинг гормона / В.П. Сметник [и др.] // Акушерство и гинекология*. – 1999. – № 3. – С. 43-47.
92. *Рецепторы эпидермального фактора роста и половых стероидных гормонов при аденоматозе эндометрия / Н.Е. Кушлинский [и др.] // Вестник Онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина*. – 1998. – № 2. – С. 35-39.
93. *Роль половых гормонов и их рецепторного аппарата при выборе методов лечения у пациенток с ГПЭ в сочетании с миомой матки / Н.В. Стрижова [и др.] // Акушерство и гинекология*. – 1998. – № 3. – С. 30-33.
94. *Романовский, О.Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде (обзор литературы) / О.Ю. Романовский // Гинекология*. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 296-302.

95. Рудакова, Е.Б. Клинико-морфологические параллели между рецепторным статусом полипов эндометрия и частотой возникновения рецидивов после применения гормонального лечения / Е.Б. Рудакова, А.В. Кононов, И.Н. Акулинина // Гинекология [Электронный ресурс]. – 2001. – Т.3, №6. – Режим доступа: [http://media/gynecology/01\\_06/231.shtml](http://media/gynecology/01_06/231.shtml). – Дата доступа: 30.06.2002.

96. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под редакцией В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. – С.793-798.

97. Руководство по климактерию: руководство для врачей / под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 685 с.

98. Руководство по эндокринной гинекологии / Под редакцией Е.М. Вихляевой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – С. 447– 462.

99. Савельева, И.С., Критерии приемлемости использования комбинированных оральных контрацептивов / И.С. Савельева, Ж.А. Городничева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – Т.5, №2. – С. 64-73.

100. Савицкий, Г.А. Локальная гиперэстродиолемия матки в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия / Г.А. Савицкий // Вопросы онкологии. – 1991. – Т.37, №2. – С.179-184.

101. Сenniков, С.В. Методы определения цитокинов / С.В. Сenniков, А.Н. Силков // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 22-27.

102. Сергеев, П.В. Антипрогестины / П.В. Сергеев, Е.И. Карева, Н.Ю. Ткачёва // Проблемы эндокринологии. – 1994. – №3. – С.53-54.

103. Серов, В.Н. Патогенез вторичных нарушений репродуктивной функции у женщин / В.Н. Серов, А.Л. Тихомиров // Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии: матер. II съезда Рос. ассоц. врачей акушеров и гинекологов. – М.: Academia, 1997. – С. 96-98.

104. Серов, В.Н. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.Я. Пшеничникова. – М.: Медицина, 1995. – 422 с.

105. Сивочалова, О.В. Риск нарушений репродуктивного здоровья женщин при воздействии вредных факторов / О.В. Сивочалова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. IV, № 1. – С. 42-51.

106. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3, №2. – С. 16-22.

107. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: МИА, 2005. – 629 с.

108. Современные аспекты диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе / И.Д. Хохлова [и др.] // Совр. вопр. медицины. – 1998. – Т.2. – С. 109-112.

109. Современные аспекты ведения пациенток периода постменопаузы / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, П.В. Сергеев [и др.] // Проблемы пери- и постменопаузального периода: матер. симпозиума. – М., 1996. – С. 62-66.

110. Современные подходы к лечению больных с маточными кровотечениями в перименопаузе / Л.М. Каптушева [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, №3. – С. 54-60.

111. Современные принципы первичной и уточняющей диагностики рака эндометрия / Л.А. Ашрафян [и др.] // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 16-24.

112. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2005. – 184 с.

113. Сохова, З.М. Проблема апоптоза и процессов его регуляции в формировании акушерской патологии / З.М. Сохова, В.Е. Артемьев, Н.М. Старцева // Вестник РУДН. – 2002. – №1. – С. 242-249.

114. Тихомиров, А.Л. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т.5, №1.
115. Травянко, Т.Д. Справочник по акушерско-гинекологической эндокринологии / Т.Д. Травянко, Я.П. Сольский. – Киев: Здоров'я, 1985. – 208 с.
116. Тумилович, Л.Г. Справочник гинеколога-эндокринолога / Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: Практическая медицина, 2009. – С. 54-76.
117. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии / А.Е. Волков [и др.]; под общ. ред. А.Е. Волкова. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – 480 с.
118. Урманчеева, А.Ф. Лекарственная терапия рака эндометрия / А.Ф. Урманчеева // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 41-51.
119. Фактор некроза опухолей  $\alpha$  и трансформирующий фактор роста  $\beta$  в регуляции апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки / Т.Е. Белокрыничка [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 31-33.
120. Харитонова, Т.В. Опухоли женских половых органов: справочник по онкогинекологии / Т.В. Харитонова; под ред. Н.Н. Трапезникова, И.В. Поддубной. – М., 1996. – С. 367-410.
121. Хмельницкий, О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. – СПб.: СОТИС, 1994. – 480 с.
122. Мгдесян, К.К. Клиническое значение определения рецепторов стероидных гормонов в прогнозировании эффективности гормонотерапии гиперпластических процессов эндометрия: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01, 14.00.25 / К.К. Мгдесян. – Москва, 2002. – 165 л.
123. Ковязин, В.А. Иммуногистохимическое исследование пролиферативных, гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии женщины: дис. ... канд. мед. наук: 03.00.25 / В.А. Ковязин. – Москва, 2005. – 130 л.
124. Пушкарев, В.А. Гиперпластические процессы и рак эндометрия (клиника, диагностика, лечение): дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01, 14.00.14 / В.А. Пушкарев. – Уфа, 2007. – 290 л.
125. Пугач, Н.А. Клинико-иммунологическая характеристика больных с гиперпластическими процессами эндометрия: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01, 14.00.36 / Н.А. Пугач. – Челябинск, 2006. – 126 л.
126. Цыганкова, Л.А. Меры профилактики рака эндометрия при гиперпластических процессах // Военно-медицинский журнал. – 1998. – №10. – С. 43-48.
127. Чернуха, Г.Е. Использование препарата золадекс для лечения больных репродуктивного возраста с аденоматозными изменениями эндометрия / Г.Е. Чернуха // Гинекология [Электронный ресурс]. – 1999. – Т.1, №2. – Режим доступа: <http://media/gynecology/n2/52.shtml>. – Дата доступа: 06.02.2000.
128. Чернуха, Г.Е. Применение метформина у больных с яичниковыми формами гиперандрогении и рецидивирующей гиперплазией эндометрия / Г.Е. Чернуха, В.П. Сметник // Гинекология [Электронный ресурс]. – 2000. – Т. 2, № 6. – Режим доступа: [http://media/gynecology/00\\_06/177.shtml](http://media/gynecology/00_06/177.shtml). – Дата доступа: 08.01.2001.
129. Этигаллат и репродуктивное здоровье / И.С. Сидорова, Е.А. Коган, В.И. Киселева, К.Л. Муйжнек. – Москва, 2007. – 48 с.
130. Ярилин, А.А. Апоптоз: природа феномена и его роль в целостном организме / А.А. Ярилин // Патол. физиол. и экспер. терапия. – 1998. – Т.2, №1. – С. 38-48.
131. A CYP1A1 restriction fragment length polymorphism is associated with breast cancer in African-American women / E. Taioli, Chen [et al.] // Cancer. Res. – 1998. – Vol. 55. – P. 3757-3758.

132. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer / T. Kimura [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2004. – Vol. 85, № 2. – P. 145-150.
133. Abnormal uterine bleeding: medical treatment with vaginal danazol and five-year follow-up / V. Mais [et al.] // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. – 2004. – Vol. 11, № 3. – P. 340-343.
134. Abushab, S. Endometrial hyperplasias immunohistochemical aspects / S. Abushab, R. Balan, C. Cotuțiu // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. – 2007. – Vol. 111, №1. – P. 216-220.
135. Accuracy of hysteroscopic diagnosis of endometrial hyperplasia: a retrospective study of 323 patients / G. Garuti [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2005. – Vol. 12, № 3. – P. 247-253.
136. Accuracy of hysteroscopy in predicting histopathology of endometrium in 1500 women / G. Garuti [et al.] // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. – 2001. – Vol. 8, № 2. – P. 207-213.
137. Accuracy of preoperative diagnostic tools and outcome of hysteroscopic management of menstrual dysfunction / E.B. Pasqualotto [et al.] // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. – 2000. – Vol. 7, № 2. – P. 201-209.
138. Activin stimulates proliferation of rat ovarian thecal-interstitial cells / A.J. Duleba [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2001. – Vol. 65, №3. – P. 704-9.
139. Allahbadia, G.N. Saline infusion sonohysterography (SIS) / G.N. Allahbadia, K. Kadam, S. Allahbadia // *Reviews in Gynaecological Practice*. – 2004. – Vol. 4, № 3. – P. 181-193.
140. Anderson, M.C. Aetiology and histopathology of endometrial hyperplasia and carcinoma / M.C. Anderson, S.J. Robboy // *Current Obstetrics & Gynaecology*. – 1997. – Vol. 7, № 1. – P. 2-7.
141. Androgen and estrogen receptors and co-regulators levels in endometria from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia / A. Villavicencio [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2006. – Vol. 103, №1. – P. 307-314.
142. Anovulation in cyclooxygenase-2-deficient mice is restored by prostaglandin E2 and interleukin-1beta / B.J. Davis [et al.] // *Endocrinology*. – 1999. – Vol. 140, №6. – P. 2685-95.
143. Apgar, B.S. Endometrial biopsy / B.S. Apgar, G.R. Newkirk // *Primary Care: Clinics in Office Practice*. – 1997. – Vol. 24, № 2. – P. 303-326.
144. Apoptosis as possible early result of progestin treatment of endometrial hyperplasia / C.A. Amezcua [et al.] // *Gyn. Oncology*. – 2000. – Vol. 79. – P. 169-176.
145. Apoptosis may be an early event of progestin therapy for endometrial hyperplasia / C.A. Amezcua [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2000. – Vol. 79, № 2. – P. 169-176.
146. Apoptosis, proliferation, and sex hormone receptors in superficial parts of human endometrium at the end of the secretory phase / M. Dahmoun [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1999. – Vol. 84, № 5. – P. 1737-1743.
147. Aromatase cytochrome P450 gene expression in human malignant endometrial tumors / S.E. Bulun [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 79. – P. 1831-1834.
148. Association of cytochrome P450-1A1 and glutathione S-transferase M1 gene polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia / S. Yetgin [et al.] // *Annual meeting of GOAL (Global organization against leukemia)*. – 2001. – Pub. Number 481.
149. BAG-1 expression in normal and neoplastic endometrium / T. Moriyama [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2004. – Vol. 94, № 2. – P. 289-295.
150. Bao, H. Benzo (a) pyren exposure induces CYP 1A1 activity and expression in human endometrial cells / H. Bao, M. Vepakomma, M. Sarkar // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 81. – P. 37-45.

151. Baskström, T. *Neuroendocrinology of premenstrual syndrome* / T. Baskström // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 35. – P. 612.
152. Bax, Bcl-2, and p53 expression in endometrial cancer / N. Sakuragi [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2002. – Vol. 86, № 3. – P. 288-296.
153. Bcl-2 expression in endometrial hyperplasia and carcinoma / T.H. Niemann [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 1996. – Vol. 63, № 3. – P. 318-322.
154. Bcl-2 expression is correlated with a low apoptotic index and associated with progesterone receptor immunoreactivity in endometrial carcinomas / M. Saegusa [et al.] // *J. Pathol.* – 1996. – Vol. 180, №3. – P. 275-282.
155. Bcl-2, BAX, and apoptosis in endometrial hyperplasia after high dose gestagen therapy: a comparison of responses in patients treated with intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone / A. Vereide [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2005. – Vol. 97, № 3. – P. 740-750.
156. Bergeron, C. *Immunohistochemical detection of steroid receptors in normal and pathologic human endometrium* / C. Bergeron // *Ann-Pathol.* – 1992. – Vol. 12, №1. – P. 3-11.
157. *Biologic targets for therapeutic intervention in endometrioid endometrial adenocarcinoma and malignant mixed müllerian tumors* / L.W. Rice [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 194, № 4. – P. 1119-1126.
158. *Biopsy techniques* / S. Rozenberg [et al.] // *International Congress Series*. – 2002. – Vol. 1229. – P. 171-175.
159. BRAF mutation in endometrial carcinoma and hyperplasia: correlation with KRAS and p53 mutations and mismatch repair protein expression / Y.Z. Feng [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11, №17. – P. 6133-6138.
160. Brann, D.W. *Emerging diversities in the mechanism of action of steroid hormones* / D.W. Brann // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 1995. – Vol. 52. – P. 113-133.
161. Brölmann, H.A.M. *The clinical importance of the microcurettage* / H.A.M. Brölmann, F.P.H.L.J. Dijkhuizen, B.W.J. Mol // *Reviews in Gynaecological Practice*. – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 58-64.
162. Burke, C. *Unsuspected endometrial pathology in the subfertile woman* / C. Burke, P. Kelehan, M. Wingfield // *Ir. Med. J.* – 2007. – Vol. 100, № 5. – P. 466-469.
163. *Cancer statistics* / R.T. Greenlee [et al.] // *Cancer J. Clin.* – 2001. – Vol. 51. – P. 15-36.
164. *Characterization of a Human Glutathione S-transferase M Cluster Containing a Duplicated GSTM1 Gene that Causes Ultrarapid Enzyme Activity* / R. McLellan [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 52, №6. – P. 958-965.
165. *Characterization of a human class mu glutathione S-transferase gene cluster and the GSTM1 deletion* / S. Xu [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, № 6. – P. 3517-3527.
166. *Characterization of xenobiotic-metabolising enzyme expression in human bronchial mucosa and peripheral lung tissues* / K. Mase [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 1998. – Vol. 34, № 6. – P. 914-920.
167. Chen, C.L. *Simultaneous characterization of glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms by polymerase chain reaction in American whites and blacks* / C.b. Chen, Q. Liu, M.V. Relling // *Pharmacogenetics*. – 1996. – Vol. 6, № 2. – P. 187-191.
168. Chen, Y.M. *The roles of progestagen and uterine irritant in the maintenance of cystic endometrial hyperplasia in the canine uterus* / Y.M. Chen, C.S. Lee, P.J. Wright // *The-riogenology*. – 2006. – Vol. 66, №6-7. – P. 1537-1544.
169. Cheng, C. *Progesterone receptor heterogeneity and endometrial tumour differentiation* / C. Cheng, C. Bui, M. Cauchi // *Cancer Letters*. – 1988. – Vol. 93, №1. – P. 215-218.
170. *Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer* / C.B. Ambrosio [et al.] // *JAMA*. – 1996. – Vol. 278. – P. 1494-1501.

171. Cigarette smoking, cytochrome P450 1A1 polymorphisms, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study / N. Ishibe [et al.] // *Cancer. Res.* – 1998. – Vol. 58. – P. 667-671.
172. Clarence, E. Cytoplasmic progesterone and estradiol receptors in normal, hyperplastic and carcinomatous endometria: Therapeutic implications / E. Clarence, M.D. Ehrlich, CM. Peter // *Americ. J. Obstet. and Gynecology.* – 1981. – Vol. 141, №5. – P. 539-546.
173. Clark, T. J. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice / T. J. Clark, D. Neelakantan, J.K. Gupta // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2006. – Vol. 125, № 2. – P. 259-264.
174. Clark, T.J. The diagnosis of intrauterine pathology in post-menopausal women: an evidence-based approach / T.J. Clark, K.S. Khan, J.K. Gupta // *Reviews in Gynaecological Practice.* – 2002. – Vol. 2, № 1-2. – P. 109-116.
175. Clinical and pathological responses of progestin therapy for non-atypical endometrial hyperplasia: a prospective study / M. Rattanachaiyanont [et al.] // *J Obstet. Gynaecol. Res.* – 2005. – Vol. 31, №2. – P. 98-106.
176. Clinical over- and under-estimation in patients who underwent hysterectomy for atypical endometrial hyperplasia diagnosed by endometrial biopsy: the predictive value of clinical parameters and diagnostic imaging / T. Kimura [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2003. – Vol. 108, № 2. – P. 213-216.
177. Coexpression index of estrogen receptor alpha mRNA isoforms in simple, complex hyperplasia without atypia, complex atypical hyperplasia and adenocarcinoma / A. Witek [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 2007. – Vol. 106, № 2. – P. 407-412.
178. Combined analysis of inherited polymorphisms in arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1, microsomal epoxide hydrolase, and cytochrome P450 enzymes as modulators of bladder cancer risk / J. Brockmoller [et al.] // *Cancer. Res.* – 1996. – Vol. 56. – P. 3915-3925.
179. Comparison of endometrial cytology to endometrial histology in the detection of hyperplasia and carcinoma / R.A. Smith [et al.] // *Obstetrics & Gynecology.* – 2000. – Vol. 95, № 4. – P. 28.
180. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and office hysteroscopy in reproductive-aged women with or without abnormal uterine bleeding / S. Keleci [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2005. – Vol. 84, № 3. – P. 682-686.
181. Comparisons of follicular levels of sex steroids, gonadotropins and insulin like growth factor-1 (IGF-1) and epidermal growth factor (EGF) in poor responder and normoresponder patients undergoing ovarian stimulation with GnRH antagonist / M. Bahceci [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2007. – Vol. 130, №1. – P. 93-8.
182. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study / C.L. Trimbleu [et al.] // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106, №4. – P. 812-819.
183. Correlations in the cytokine system in endometrial hyperplasia / A.V. Zhdanov [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2003. – Vol. 136, №3. – P. 270-272.
184. Cramer, D.W. Trends in the incidence of endometrial cancer in the United States / D.W. Cramer, S.J. Cutler, B. Christine // *Gynecologic Oncology.* – 1974. – Vol. 2, № 2-3. – P. 130-143.
185. Creasman, W.T. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer / W.T. Creasman // *Cancer.* – 1993. – Vol. 71, № 4. – P. 1467-1470.
186. Crosstalk between insulin-like growth factors and pro-inflammatory cytokines / R. H. McCusker [et al.] // *Psychoneuroimmunology.* – 2007. – P. 171-191.
187. Cyclic bcl-2 gene expression in human uterine endometrium during menstrual cycle / Y. Otsuki [et al.] // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344, № 8914 – P. 28-29.

188. Cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer: correlation with microvessel count and expression of vascular endothelial growth factor and thymidine phosphorylase / R. Fujiwaki [et al.] // *Human Pathology*. – 2002. – Vol. 33, № 2. – P. 213-219.
189. CYP1A1, CYP19 and GSTM1 polymorphisms increase the risk of endometriosis / D.A. Arvanitis [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2003. – Vol. 189, № 3. – P. 106-112.
190. Cytochrome P4501A1 and glutathione S-Transferase (M1) genetic polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk / C. Ambrosio [et al.] // *Cancer. Res.* – 1995. – Vol. 55, № 16. – P. 3483-3485.
191. Cytological criteria of endometrial lesions with emphasis on stromal and epithelial cell clusters: result of 8 years of experience with intrauterine sampling / H. Kobayashi [et al.] // *Cytopathology*. – 2008. – Vol. 19, № 1. – P. 19-27.
192. Daly, A.K. Molecular basis of polymorphic drug metabolism / A.K. Daly // *J. Med. Genet.* – 1995. – Vol. 32, № 5. – P. 539-553.
193. Detection of endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) in postmenopausal endometrium / H. Maia [et al.] // *Maturitas*. – 2003. – Vol. 46, № 2. – P. 153-161.
194. Development of metastatic endometrial adenocarcinoma while on progestin therapy for endometrial hyperplasia / J.M. Rubatt [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2005. – Vol. 99, № 2. – P. 472-476.
195. Diagnosis and treatment of menorrhagia / R. Hurskainen [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. – 2007. – Vol. 86, №6. – P. 749-757.
196. Diagnostic accuracy of hysteroscopy in endometrial hyperplasia / G. Loverro [et al.] // *Maturitas*. – 1996. – Vol. 25, № 3. – P. 187-191.
197. Differential expression of members of the bcl-2 gene family in proliferative and secretory human endometrium: glandular epithelial cell apoptosis is associated with increased expression of bax / X.J. Tao [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, № 8. – P. 2738-2746.
198. Direct effects of GnRH agonists in human hormone-sensitive endometrial cells / G. Sica [et al.] // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2001. – Vol. 176, № 1-2. – P. 121-128.
199. Direct thiazolidinedione action in the human ovary: insulin-independent and insulin-sensitizing effects on steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 production / D. Seto-Young [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, №11. – P. 6099-105.
200. Disorders in cytokine gene expression in endometrial hyperplasia and effect of hormone therapy / G.T. Sukhikh [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2005. – Vol. 139, №2. – P. 235-237.
201. DNA ploidy and MYC DNA amplification in ovarian carcinomas. Correlation with p53 and bcl-2 expression, proliferative activity and prognosis / J. Diebold [et al.] // *Virchows Arch.* – 1996. – Vol. 429, № 4-5. – P. 221-227.
202. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER- $\alpha$  and ER- $\beta$ ) in human endometrial hyperplasia / A.B. Vereide [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2006. – Vol. 101, № 2. – P. 214-223.
203. Efficacy and safety of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate in hormone replacement therapy / R. Agostini [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 21, №5. – P. 265-267.
204. Efficacy of octreotide-LAR in dieting women with abdominal obesity and polycystic ovary syndrome / A. Gambineri [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, №7. – P. 3854-62.

205. Efficacy, acceptability and side effects of the levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia / A. Kriplani [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2007. – Vol. 97, №3. – P. 190-194.

206. Ehrlich C.E. Cytoplasmic progesterone and oestradiol receptors in normal, hyperplastic and carcinomatous endometria - therapeutic implications / C.E. Ehrlich, P.C.M. Young, R. E. Cleary // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1981. – Vol. 141. – P. 539-546.

207. Eissa, S. Flow cytometric cell cycle kinetics and quantitative measurement of c-erbB-2 and mutant p53 proteins in normal, hyperplastic, and malignant endometrial biopsies / S. Eissa, M.A. Saada, T. E Sharkawy // *Clinical Biochemistry*. – 1997. – Vol. 30, № 3. – P. 209-214.

208. Endocrine disorders associated with inappropriately high aromatase expression / S. Bulun [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Biol.* – 1997. – Vol. 61. – P. 133-139.

209. Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis / C.M. Kyama [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 89, № 2. – P. 301-310.

210. Endometrial carcinoma and its precursors: early detection and treatment / L. Mencaglia [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 1990. – Vol. 31, № 2. – P. 107-116.

211. Endometrial carcinoma expresses an increased cathepsin B/D ratio / W.H. Bradley [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2008. – Vol. 108, № 1. – P. 84-89.

212. Endometrial hyperplasia – diagnosis and treatment / C.G. Trope [et al.] // *Tidsskr-Nor-Laegeforen*. – 1999. – Vol. 119, №14. – P. 2030-2034.

213. Endometrial hyperplasia: a prospective randomized study of histopathology, tissue steroid receptors and plasma steroids after abrasio with or without high dose gestagen treatment / B. Lindahl [et al.] // *Anticancer-Res.* – 1990. – Vol. 10, №3. – P. 725-730.

214. Endometrial hyperplasia: efficacy of a new treatment with a vaginal cream containing natural micronized progesterone / P. Affinito [et al.] // *Maturitas*. – 1994. – Vol. 20, № 2-3. – P. 191-198.

215. Endometrial hyperplasia: histology, classification, prognostic significance and therapy / L.C. Horn [et al.] // *Zentralbl. Gynecol.* – 1997. – Vol. 119, №6. – P. 251-259.

216. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy / A. Jr. Antunes [et al.] // *Maturitas*. – 2007. – Vol. 57, №4. – P. 415-421.

217. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding / P.G. Anastadiadis [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2000. – Vol. 21, № 2. – P. 180-183.

218. Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: Intraobserver reproducibility / L.T. Merce [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2006. – Vol. 100, № 3. – P. 544-550.

219. Endometrial volume as predictor of malignancy in women with postmenopausal bleeding / G.M. Mansour [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2007. – Vol. 99, № 3. – P. 206-210.

220. Epidermal growth factor receptor signaling enhanced by long-term medroxyprogesterone acetate treatment in endometrial carcinoma / S. Zhao [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2007. – Vol. 105, № 1. – P. 45-54.

221. Esteller, M. Susceptibility to endometrial cancer: allelism at p53, glutathione S-transferase and cytochrome P450 (Cyp1A1) loci / M. Esteller, A. Garcia, J.M. Martinez-palones // *Brit. J. Cancer*. – 1997. – Vol. 75. – P. 1385-1388.

222. Estrogen and progesterone receptors and cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and normal endometrium / F. J. Orejuela [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2005. – Vol. 97, № 2. – P. 483-488.



223. Estrogen receptor immunocytochemical assay (ER-ICA) in human endometrium / C. Charpin [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 1986. – Vol. 5, №2. – P. 119-131.
224. Estrogen-metabolizing gene polymorphisms in the assessment of female hormone-dependent cancer risk / O.N. Mikhailova [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2006. – Vol. 6. – P. 189-93.
225. Ethnic susceptibility to lung cancer: differences in CYP2E1, CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms between French, Caucasian and Chilean populations / L. Quinones [et al.] // *Cancer Lett.* – 1999. – Vol. 141, № 1-2. – P. 167-171.
226. Expression of Bcl-2 and Ki-67 in tamoxifen-associated endometrial polyps: comparison with postmenopausal polyps / S. Altaner [et al.] // *Onkologie.* – 2006. – Vol. 29, №8-9. – P. 376-380.
227. Expression of epidermal growth factor family proteins and epidermal growth factor receptor in human endometrium / H. Niikura [et al.] // *HumPathol.* – 1996. – Vol. 27, №3. – P. 189-282.
228. Expression of survivin and Bcl-2 in the normal human endometrium / R. Konno [et al.] // *Mol Hum Reprod.* – 2000. – Vol. 6, № 6. – P. 529-534.
229. Expression of survivin, PTEN and p27 in normal, hyperplastic, and carcinomatous endometrium / S. Erkanli [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2006. – Vol. 16, №3. – P. 1412-1418.
230. Expression of the vascular endothelial growth factor-receptor system in the porcine endometrium throughout the estrous cycle and early pregnancy / M.M. Kaczmarek [et al.] // *Mol Reprod Dev.* – 2008. – Vol. 75, №2. – P. 362-372.
231. Expression of vascular endothelial growth factor and assessment of microvascular density with CD 34 and endoglin in proliferative endometrium, endometrial hyperplasia, and endometrial carcinoma / O. Erdem [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* – 2007. – Vol. 17, №6. – P. 1327-1332.
232. Farquhar, C.M. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding / C.M. Farquhar // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 1999. – Vol. 181, № 3. – P. 525-529.
233. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium / O. Bozdo [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 2003. – Vol. 91, № 2. – P. 309-317.
234. Fauque, J. Activation of the estrogen receptor by estrogen and antiestrogen. Inhibition by a monoclonal antibody to the receptor/ J. Fauque, J.L. Borgna, H. Rochefort // *J. Biol Chem.* – 1985. – Vol. 260. – P. 15547-53.
235. Follistatin and activin A serum concentrations in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome / T. Eldar-Geva [et al.] // *Hum Reprod.* – 2001. – Vol. 16, №9. – P. 1880-4.
236. Frequency of C3435T polymorphism of MDRI gene in African people / E. Schaeffeller [et al.] // *Lancet.* – 2001. – № 4. – P. 358-383.
237. Frequency of glutathione S-transferase M1 deletion in smokers with emphysema and lung cancer / D.J. Harrison [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 356-360.
238. Gao, Y. Polymorphisms of the GSTM1 and CYP2D6 genes associated with susceptibility to lung cancer in Chinese / Y. Gao, Q. Zhang // *Mutat. Res.* – 1999. – Vol. 444, № 2. – P. 441-449.
239. Garuti, G. Hysteroscopic view in atypical endometrial hyperplasias: a correlation with pathologic findings on hysterectomy specimens / G. Garuti, M. Mirra, M. Luerti // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* – 2006. – Vol. 13, № 4. – P. 325-330.
240. Gelety, T.J. Prostaglandins in the ovary and fallopian tube / T.J. Gelety, G. Chaudhuri // *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* – 1992. – Vol. 6, № 4. – P. 707-29.
241. Genetic derangements in the tumor suppressor gene PTEN in endometrial precancers as prognostic markers for cancer development: a population-based study from north-

ern Norway with long-term follow-up / A. Qrbo [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2004. – Vol. 95, № 1. – P. 82-88.

242. Genetic polymorphisms of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers / H. Bartsch [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2000. – Vol. 9, № 1. – P. 3-28.

243. Genetic polymorphisms of p53 and GSTP1, but not NAT2 are associated with susceptibility to squamous-cell carcinoma of the esophagus / J.M. Lee [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2000. – Vol. 5. – P. 458-464.

244. Glutathion S-transferase enzyme expression in hematopoietic cell lines implies a differential protective role for T1 and A1 isoenzymes in erythroid and for M1 in lymphoid lineages / L. Wang [et al.] // *Haematologica*. – 2000. – Vol. 85. – P. 573-579.

245. Glutathion S-transferase M1 gene polymorphisms and susceptibility to endometriosis in a French population / H. Baranova [et al.] // *Molec. Hum. Reprod.* – 1997. – Vol. 3, № 9. – P. 775-780.

246. Glutathion S-transferase M1 genotypes and the risk of anal cancer: a population-based case-control study / C. Chen [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1996. – Vol. 5, № 12. – P. 985-991.

247. Glutathion S-transferase null genotype, broccoli and lower prevalence of colorectal adenomas / H.J. Lin [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1998. – №7. – P. 642.

248. Gorchev, G. The pathogenetic relationship between atypical hyperplasia, endometrial carcinoma and the E2 and progesterone levels / G. Gorchev // *Akush. Ginekol. Sofia*. – 1993. – Vol. 32. – №3. – P. 48-9.

249. Gordon, M.D. Pathology of hyperplasia and carcinoma of the endometrium / M.D. Gordon, K. Ireland // *Semin. Oncol.* – 1994. – Vol. 21, №1. – P. 64-70.

250. Grodin, J.M. Source of estrogen production in postmenopausal women / J.M. Grodin, P.K. Siiteri, P.C. MacDonald // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 1973. – Vol. 36. – P. 207-214.

251. Gwo, L.N. Atypical hyperplasia and complex hyperplasia of endometrium in women of reproductive age / L.N. Gwo // *Chung Hua Fu Chin*. – 1993. – Vol. 28, № 12. – P. 725-727.

252. Harada, S. Vascular endothelial growth factors / S. Harada, K.A. Thomas // *Principles of Bone Biology*. – 2002. – P. 883-902.

253. Haymaker gene expression in malignant and normal gynecologic tissues / M.E. Borowsky [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* – 2006. – Vol. 54, №7. – P. 753-61.

254. Histopathologic behavior of endometrial hyperplasia during tamoxifen therapy for breast cancer / G. Garuti [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2006. – Vol. 101, № 2. – P. 269-273.

255. Histopathologic findings in women with postmenopausal bleeding: implication for endometrial thickness and circulating levels of sex steroid hormones / M. Yildirim [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2007. – Vol. 276, №4. – P. 305-310.

256. Histopathological challenges in the diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma / P. Scirpa [et al.] // *Current Diagnostic Pathology*. – 2006. – Vol. 12, № 5. – P. 312-324.

257. Hormone replacement therapy after transcervical resection of the endometrium / O. Istre [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 1996. – Vol. 88, № 5. – P. 767-770.

258. Hu, K. Expression of estrogen receptors ERalpha and ERbeta in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma / K. Hu, G. Zhong, F. He // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2005. – Vol. 15, №3. – P. 537-41.

259. Hysteroscopic management of endometrial polyps / L.D. Bradley [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2000. – Vol. 95, № 4. – P. 23.

260. Hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in postmenopausal women with uterine bleeding / A. Doll [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 1999. – Vol. 65, № 1. – P. 25-33.
261. Immunocytochemical assay of progesterone receptors in paraffin-embedded specimens of endometrial carcinoma and hyperplasia: a preliminary evaluation / S. Brustein [et al.] // *Mod-Pathol*. – 1989. – Vol. 2, №5. – P. 449-455.
262. Immunohistochemical estrogen receptor assesment in hyperplastic, neoplastic and physiologic endometrial / S.I. Huang [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 1991. – Vol. 187, №4. – P. 487-495.
263. Immunohistochemical expression of PTEN in normal, hyperplastic and malignant endometrium and its correlation with hormone receptors, bcl-2, bax, and apoptotic index / N. Kapucuoglu [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 2007. – Vol. 203, №3. – P. 153-162.
264. Incidence of endometrial carcinoma in patients with endometrial hyperplasia / L. Novak [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 561-563.
265. Influence of the structure of synthetic gestagens on their binding to progesteron receptors in the endometrium / E.N. Kareva [et al.] // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2006. – Vol. 69, №4. – P. 36-38.
266. Inki, P. Long-term use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system / P. Inki // *Contraception*. – 2007. – Vol. 75, №6. – P. 161-166.
267. Ioachin, E. Immunohistochemical tumour markers in endometrial carcinoma / E. Ioachin // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2005. – Vol. 26, №4. – P. 363-371.
268. Ioffe, O.B. Correlation of proliferation indices, apoptosis, and related oncogene expression (bcl-2 and c-erbB-2) and p53 in proliferative, hyperplastic, and malignant endometrium / O.B. Ioffe, J.C. Papadimitriou, C.B. Drachenberg // *Hum. Pathol.* – 1998. – Vol. 29, № 10. – P. 1150-1159.
269. Ismail, S.M. Histopathological challenges in the diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma / S.M. Ismail // *Current Diagnostic Pathology*. – 2006. – Vol. 12, № 5. – P. 312-324.
270. Jadoul, P. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma / P. Jadoul, J. Donnez // *Fertility and Sterility*. – 2003. – Vol. 80, № 6. – P. 1315-1324.
271. Jasonni, V.M. Progestin effects on epidermal growth factor receptor (EGFR) endometrial expression in normal and hyperplastic endometrium / V.M. Jasonni, A. La Marca, D. Santini // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2005. – Vol. 89, №3. – P. 297-298.
272. Jesadapatrakul, S. Histopathologic consistency between endometrial hyperplasia diagnosis from endometrial curettage and pathologic diagnoses from hysterectomy specimens / S. Jesadapatrakul, S. Tangjitgamol, S. Manusirivittaya // *J Med. Assoc. Thai*. – 2005. – Vol. 88, №2. – P. 16-21.
273. Junko, Y. Aromatization of androstenedione by normal and neoplastic endometrium of the uterus / Y. Junko, Y. Takara, O. Hiroji // *Cancer Letters*. – 1985. – Vol. 22, № 1. – P. 63-66.
274. Kelly, P. Endometrial hyperplasia involving endometrial polyps: report of a series and discussion of the significance in an endometrial biopsy specimen / P. Kelly, S.P. Dobbs, W.G. McCluggage // *BJOG*. – 2007. – Vol. 114, №8. – P. 944-950.
275. Kenemans, P. Sex hormones, anti-hormones and adenocarcinoma of the endometrium / P. Kenemans, R.A. Verstraeten // *International Congress Series*. – 2005. – Vol. 1279. – P. 154-157.
276. Kxmel'nitskaia, N.M. Difficulties and mistakes in the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia / N.M. Kxmel'nitskaia, E.L. Neishtadt, Z.K. Khalimdzhanov // *Arkh. Patol.* – 2006. – Vol. 68, №6. – P. 39-42.

277. Lack of PTEN expression in endometrial intraepithelial neoplasia is correlated with cancer progression / J. P. Albert Baak [et al.] // *Human Pathology*. – 2005. – Vol. 36, № 5. – P. 555-561.

278. Lai, C.H. The role of hormones for the treatment of endometrial hyperplasia and endometrial cancer / C.H. Lai, H.J. Huang // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 18, №1. – P. 29-34.

279. Lalchandani, S. Evaluation of endometrial cavity – investigation options / S. Lalchandani, K. Phillips // *Reviews in Gynaecological Practice*. – 2003. – Vol. 3, № 3. – P. 165-170.

280. Lang, G. Immunohistochemical receptor findings in the endometrium and therapeutic consequences in endogenous and exogenous functional disorders and cancer / G. Lang, M. Lang, G. Dallenbach-Hellweg // *Geburtshilfe-Frauenheilkd.* – 1989. – Vol. 49, №12. – P. 1044-1049.

281. Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) with conjugated oral equine estrogen: a successful regimen for HRT in perimenopausal women / N.R. Hampton [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20, №9. – P. 2653-2660.

282. Lia, H. Letrozole as primary therapy for endometrial hyperplasia in young women / H. Lia, X. Chena, J. Qiao // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2008. – Vol. 100, № 1. – P. 10-12.

283. Lindahl, B. Steroid receptor concentrations as a prognostic factor in atypical endometrial hyperplasia / B. Lindahl, R. Willen // *Anticancer-Res.* – 1998. – Vol. 18, №58. – P. 793-795.

284. Lo, K.W.K. The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity / K.W.K. Lo, P.M. Yuen // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. – 2000. – Vol. 7, № 3. – P. 381-385.

285. Loss of heterozygosity alterations associated with progesterone therapy in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma / M. Yasuda [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2005. – Vol. 15, №1. – P. 155-162.

286. Magnetic resonance spectroscopy of premalignant and malignant endometrial disorders: a feasibility of in vivo study / O. Celik [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2005. – Vol. 118, № 2. – P. 241-245.

287. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia / D. Espindola [et al.] // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 717-737.

288. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up / D. Wildemeersch [et al.] // *Maturitas*. – 2007. – Vol. 57, №2. – P. 210-213.

289. Marsden, D.E. Optimal management of endometrial hyperplasia / D.E. Marsden, N.F. Hacker // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 393-405.

290. Marsden, D.E. The classification, diagnosis and management of endometrial hyperplasia / D.E. Marsden, N.F. Hacker // *Reviews in Gynaecological Practice* – 2003. – Vol. 3, № 2. – P. 89-97.

291. McFarlin, B.L. Ultrasound assessment of the endometrium for irregular vaginal bleeding / B.L. McFarlin // *Journal of Midwifery & Women's Health*. – 2006. – Vol. 51, № 6. – P. 440-449.

292. Mechanisms involved in the evolution of progestin resistance in human endometrial hyperplasia – precursor of endometrial cancer / S. a Wang [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2003. – Vol. 88, № 2. – P. 108-117.

293. Mertens, H. J. M. M. Androgen, estrogen and progesterone receptor expression in the human uterus during the menstrual cycle / H. J. M. M. Mertens // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2001. – Vol. 98, № 1. – P. 58-65.
294. Mittal, K. Endometrial hyperplasia and carcinoma in endometrial polyps: clinicopathologic and follow-up findings / K. Mittal, D. Da Costa // *Gynecologic Pathology*. – 2008. – Vol. 27, № 1. – P. 45-48.
295. MMP-26 mRNA and estrogen receptor alpha co-expression in normal and pathological endometrium / R. Pilka [et al.] // *Ceska Gynekol.* – 2005. – Vol. 70, №1. – P. 56-62.
296. Molecular action of insulin-sensitizing agents / O. Kacalska [et al.] // *Endokrynol Pol.* – 2005. – Vol. 56, №3. – P. 308-313.
297. Molecular and clinical endocrinology of the endometrium / A.M. Bamberger [et al.] // *Pathologie*. – 1999. – Vol. 20, №1. – P. 50-55.
298. Morphologic changes in the endometrium associated with the use of the mirena coil: a retrospective study of 106 cases / R.K. Hejmadi [et al.] // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2007. – Vol. 15, №2. – P. 148-154.
299. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women / K. Ushijima [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, №19. – P. 2798-2803.
300. Mutant p53 protein as a predictor of survival in endometrial carcinoma / P. Strang [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 1996. – Vol. 32, № 4. – P. 598-602.
301. Nagata, S. Apoptosis: telling cells their time is up / S. Nagata // *Current Biology*. – 1996. – Vol. 6, № 10. – P. 1241-1243.
302. Nathani, F. Uterine polypectomy in the management of abnormal uterine bleeding: a systematic review / F. Nathani, T.J. Clark // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2006. – Vol. 13, № 4. – P. 260-268.
303. Nebert, D.W. Ecogenetics: from biology to health / D.W. Nebert, M.J. Carvan // *Toxicol. Indust. Health*. – 1997. – Vol. 13. – P. 163-192.
304. Norethindrone acetate and estradiol-induced endometrial hyperplasia / R.J. Kurman [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2000. – Vol. 96, № 3. – P. 373-379.
305. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone / A. B. Vereide [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2003. – Vol. 91, № 3. – P. 526-533.
306. Objective risk definition for endometrial lesion spectrum: a diagnostic algorithm / I. Yilmaz [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2007. – Vol. 105, № 2. – P. 451-456.
307. Obstetrics and gynecology / J.R. Scott [et al.]. – Philadelphia: J.B. Lippincott company, 1994. – 1121 p.
308. Oncogenic ras modulates epidermal growth factor responsiveness in endometrial carcinomas / S. Zhao [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 1998. – Vol. 34, № 5. – P. 737-744.
309. Oram, D.H. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia / D.H. Oram, A.R. Jeyarajah // *Current Obstetrics & Gynaecology*. – 1997. – Vol. 7, № 1. – P. 8-15.
310. Osmer, R. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? / R. Osmer, M. Volksen, A. Schauer // *The Lancet*. – 1990. – Vol. 335, № 8705. – P. 1569-1571.
311. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium / A.S. McCampbell [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* – 2006. – Vol. 12, №21. – P. 373-378.
312. Pathologic diagnosis of endometrial carcinoma in curettage specimens in women under forty years of age / M.Q. Wang [et al.] // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. – 2005. – Vol. 34, №5. – P. 262-265.

313. Pavelic, J. Insulin-like growth factor 2 and its receptors (IGF 1R and IGF 2R/mannose 6-phosphate) in endometrial adenocarcinoma / J. Pavelic, B. Radakovic, K. Pavelic // *Gynecologic Oncology*. – 2007. – Vol. 105, № 3. – P. 727-735.
314. Pickar, J.H. Is bleeding a predictor of endometrial hyperplasia in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy? / J.H. Pickar, D.F. Archer // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1997. – Vol. 177, № 5. – P. 1178-1183.
315. Plasma androstenedione and oestrone levels before and after the menopause. Glandular hyperplasia and adenocarcinoma of the endometrium / P. Scirpa [et al.] // *Maturitas*. – 1982. – Vol. 4, № 1. – P. 33-42.
316. Pride, S.M. Clinical, endocrinologic, and intraovarian prostaglandin F responses to H-1 receptor blockade in the ovarian hyperstimulation syndrome: studies in the rabbit model / S.M. Pride, B. Ho Yuen, Y.S. Moon // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol. 148, №5. – P. 670-4.
317. Production of 6-keto-PG F1 alpha in hyperstimulated cycles: in vivo and in vitro studies / A. Hurwitz [et al.] // *Int. J. Fertil.* – 1991. – Vol. 36, №4. – P. 252-6.
318. Progesterone withdrawal and RU-486 treatment stimulate apoptosis in specific uterine decidual cells / B.C. Moulton [et al.] // *Cell Death Differ.* – 1997. – Vol. 4, № 4. – P. 76-81.
319. Prognostic value of steroid hormone receptors concentration in patients with endometrial carcinoma / N. Veccek [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1994. – Vol. 73, № 9. – P. 730-733.
320. Prospective study to compare endometrial cytology and transvaginal ultrasonography for identification of endometrial malignancies / H. Tsuda [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 1997. – Vol. 65, № 7. – P. 383-386.
321. PTEN mutations do not cause nuclear  $\beta$ -catenin accumulation in endometrial carcinomas / B. Wappenschmidt [et al.] // *Human Pathology*. – 2004. – Vol. 35, № 10. – P. 1260-1265.
322. PTEN mutations in endometrial carcinomas: a molecular and clinicopathologic analysis of 38 cases / E. Bussaglia [et al.] // *Human Pathology*. – 2000. – Vol. 31, № 3. – P. 312-317.
323. Rapkin, A.J. The role of serotonin in premenstrual syndrome / A.J. Rapkin // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 35. – P. 629.
324. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study / R.J. Zain [et al.] // *Cancer*. – 2006. – Vol. 106, №4. – P. 804-811.
325. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia / F. Edris [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2007. – Vol. 14, № 14. – P. 67-68.
326. Risk of discovering endometrial carcinoma or atypical hyperplasia during hysteroscopic surgery in postmenopausal women / A. Agostini [et al.] // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. – 2001. – Vol. 8, № 4. – P. 533-535.
327. Risk of finding an endometrial cancer when atypical hyperplasia was incidentally diagnosed on hysteroscopic resection products / A. Agostini [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2002. – Vol. 103, № 1. – P. 58-59.
328. Role of hysteroscopy with endometrial biopsy to rule out endometrial cancer in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding / P. Litta [et al.] // *Maturitas*. – 2005. – Vol. 50, № 2. – P. 117-123.
329. Role of nitric oxide and bcl-2 family genes in the regulation of human endometrial apoptosis / A. Castro [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2002. – Vol. 78, № 3. – P. 587-595.
330. Schoppee, P.D. Putative activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma impairs androgen and enhances progesterone biosynthesis in primary cultures of

porcine theca cells / P.D. Schoppee, J.C. Garmey, J.D. Veldhuis // *Biol Reprod.* – 2002. – Vol. 66, №1. – P. 190-8.

331. Seifer, D.B. Current concepts of beta-endorphin physiology in female reproductive dysfunction / D.B. Seifer, R.L. Collins // *Fertil. Steril.* 1990. – Vol. 54, №5. – P. 757-71.

332. Shaarawy, M. Serum tumour necrosis factor alpha levels in benign and malignant lesions of the endometrium in postmenopausal women. A preliminary study / M. Shaarawy, O. Abdel-Aziz // *Acta Oncol.* – 1992. – Vol. 31, № 4. – P. 417-420.

333. Sitruk-Ware, R. The levonorgestrel intrauterine system for use in peri- and postmenopausal women / R. Sitruk-Ware // *Contraception.* – 2007. – Vol. 75, №6. – P. 155-160.

334. Spaczynski, R.Z. Tumor necrosis factor-alpha stimulates proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells / R.Z. Spaczynski, A. Arici, A.J. Duleba // *Biol. Reprod.* – 1999. – Vol. 61, №4. – P. 993-8. –

335. Steroid receptor expression and HER-2/neu (c-erbB-2) oncoprotein in the uterus of cats with cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex / D. Misirlioglu [et al.] // *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin Med.* – 2006. – Vol. 53, №5. – P. 225-229.

336. Sturdee, D. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection / D. Sturdee // *J Br Menopause Soc.* – 2006. – Vol. 1. – P. 1-3.

337. Successful pregnancies after medical management of endometrial adenocarcinoma in infertile patient / I. Kang [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2001. – Vol. 76, № 1. – P. S184.

338. Sulak, P.J. Endometrial cancer and hormone replacement therapy: appropriate use of progestins to oppose endogenous and exogenous estrogen / P.J. Sulak // *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America.* – 1997. – Vol. 26, № 2. – P. 399-412.

339. Sutton, C. Hysteroscopic surgery / C. Sutton // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2006. – Vol. 20, № 1. – P. 105-137.

340. The effect of long-term use of progesterone therapy on proliferation and apoptosis in simple endometrial hyperplasia without atypia / T. Bese [et al.] // *Int J Gynecol. Cancer.* – 2006. – Vol. 16, №2. – P. 809-813.

341. The effect of medroxyprogesterone acetate on angiogenesis in complex endometrial hyperplasia / O. Abulafia [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 1999. – Vol. 72, № 2. – P. 193-198.

342. The physiological function of human endometrium / J. Watanabe [et al.] // *Hum. Cell.* – 1991. – Vol. 4, №3. – P. 230-6.

343. The proapoptotic factor HLDF in the normal, hyperplastic and neoplastic endometrium / V.A. Koviazin [et al.] // *Arkh Patol.* – 2007. – Vol. 69, №3. – P. 23-26.

344. The prognostic and therapeutic implications of cytologic atypia in patients with endometrial hyperplasia / J. E. Hunter [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 1994. – Vol. 55, № 1. – P. 66-71.

345. The relationship between microsatellite instability and PTEN gene mutations in endometrial cancer / C. Bilbao [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 119, № 3. – P. 563-70.

346. The role of hysteroscopy in diagnosis and follow-up of endometrial hyperplasia / G. Gubbini [et al.] // *Minerva-Gynecol.* – 1998. – Vol. 50, №4. – P. 125-133.

347. The value of curettage in diagnosis of endometrial hyperplasia / X. Xie [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 2002. – Vol. 84, № 1. – P. 135-139.

348. The value of hysteroscopic exploration for abnormal uterine bleeding / R. Torrejon [et al.] // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists.* – 1997. – Vol. 4, № 4. – P. 453-456.

349. Three-dimensional endometrial volume and 3-dimensional power Doppler analysis in predicting endometrial carcinoma and hyperplasia / M. Odeh [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 2007. – Vol. 106, № 2. – P. 348-353.

350. *Transdermal progesterone cream as an alternative progestin in hormone therapy* / H.B. Leone [et al.] // *Altern. Ther. Health Med.* – 2005. – Vol. 11, №6. – P. 36-38.

351. *Transvaginal sonography and hysteroscopy in women with postmenopausal bleeding* / H. Haller [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* – 1990. – Vol. 54, № 2. – P. 155-159.

352. *Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding – a Nordic multicenter study* / B. Karlsson [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 1995. – Vol. 172, № 5. – P. 1488-1494.

353. *Treatment of endometrial hyperplasias with gonadotropin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric, and DNA-cytometric data* / T. Agorastos [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 1997. – Vol. 65, №1. – P. 102-114.

354. *Use of computerized morphometric analyses of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer* / C.J. Dunton [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 1996. – Vol. 174, № 5. – P. 1518-1521.

355. *Varma, R. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS) – a systematic enquiry and overview* / R. Varma, D. Sinha, J.K. Gupta // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2006. – Vol. 125, №1. – P. 9-28.

356. *Vellios, F. Endometrial hyperplasia and carcinoma in-situ* / F. Vellios // *Gynecologic Oncology.* – 1974. – Vol. 2, № 2-3. – P. 152-161.

357. *Vilos, G.A. Atypical complex endometrial hyperplasia treated with the GyneLase System* / G.A. Vilos, H.C. Ettler // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists.* – 2002. – Vol. 9, № 1. – P. 73-78.

358. *Vilos, G.A. Resectoscopic surgery in 10 women with abnormal uterine bleeding and atypical endometrial hyperplasia* / G.A. Vilos, P.G. Harding, H.C. Ettler // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists.* – 2002. – Vol. 9, № 2. – P. 138-144.

359. *Vilos, G.A. Resectoscopic surgery in women with abnormal uterine bleeding and nonatypical endometrial hyperplasia* / G.A. Vilos, P.G. Harding, H.C. Ettler // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists.* – 2002. – Vol. 9, № 2. – P. 131-137.

360. *Weber, A.M. Risk factors for endometrial hyperplasia and cancer among women with abnormal bleeding* / A.M. Weber, J.L. Belinson, M.R. Piedmonte // *Obstetrics & Gynecology.* – 1999. – Vol. 93, № 4. – P. 594-598.

361. *Wentz, W.B. Progestin therapy in endometrial hyperplasia* / W.B. Wentz // *Gynecologic Oncology.* – 2006. – Vol. 2, № 2-3. – P. 362-367.

362. *What is the best method of detecting endometrial cancer in outpatients? – endometrial sampling, suction curettage, endometrial cytology* / E. Kondo [et al.] // *Cytopathology.* – 2008. – Vol. 19, № 1. – P. 28-33.

363. *Wheeler, D.T. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins* / D.T. Wheeler, R.E. Bristow, R.J. Kurman // *Am J Surg Pathol.* – 2007. – Vol. 31, №7. – P. 988-998.

364. *WHO Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs* / ed. by F.A. Tavassoli, P. Devilee. – Lyon: IARC Press, 2003. – 358 p.

365. *Wu, X.K. Ovarian insulin resistance and insulin sensitizer effect on polycystic ovary syndrome* / X.K. Wu, E. Risto // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2004. – Vol. 39, № 12. – P. 804-8.

366. *Zheng, H.E. Involution of PTEN-null endometrial glands with progestin therapy* / W. Zheng, H.E. Baker, G.L. Mutter // *Gynecologic Oncology.* – 2004. – Vol. 92, № 3. – P. 1008-1013.



Научное издание

**ЛЫСЕНКО** Ольга Викторовна,

**ЗАНЬКО** Сергей Николаевич

**ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ  
ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ**

Монография

Редактор *С.Н. Занько*

Технический редактор *И.А. Борисов*

Компьютерная верстка *Ю.А. Федотов*

Подписано в печать 24.03/14 Формат бумаги 64х841/16.  
Бумага типографская №2. Ризография \_\_\_\_ Усл. печ. листов 10,52.  
Уч.-изд. л. 11,31 . Тираж 100 экз. Заказ № 206.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
УО "Витебский государственный медицинский университет"  
ЛИИ № 02330/0549444 от 8.04.09 г.  
Пр-т Фрунзе. 27. 210023, г. Витебск